

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**TESIS DOCTORAL**

**Nuevas reacciones estereoselectivas de formación de enlaces C-C  
empleando ácidos borónicos en ausencia de metal de transición**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Víctor Ortega Garrido**

Directores

**Aurelio García Csáky  
Silvia Roscales García**

**Madrid**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



**TESIS DOCTORAL**

**Nuevas reacciones estereoselectivas de formación de enlaces C-C  
empleando ácidos borónicos en ausencia de metal de transición**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Víctor Ortega Garrido**

Directores

Aurelio García Csáky  
Silvia Roscales García

**Madrid 2019**

**Víctor Ortega Garrido, 2019**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

**Departamento de Química Orgánica I**

**Instituto Pluridisciplinar**



**NUEVAS REACCIONES ESTEREOSELECTIVAS DE  
FORMACIÓN DE ENLACES C-C EMPLEANDO ÁCIDOS  
BORÓNICOS EN AUSENCIA DE METAL DE  
TRANSICIÓN**

**TESIS DOCTORAL**

**VÍCTOR ORTEGA GARRIDO**

**Madrid 2019**







UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. VÍCTOR ORTEGA GARRIDO,  
estudiante en el Programa de Doctorado EN QUÍMICA ORGÁNICA RD99/2011,  
de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

NUEVAS REACCIONES ESTEREOSELECTIVAS DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C  
EMPLEANDO ÁCIDOS BORÓNICOS EN AUSENCIA DE METAL DE TRANSICIÓN

y dirigida por: AURELIO GARCÍA CSAKY Y SILVIA ROSCALES GARCÍA

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 18 de junio de 2019

Fdo.: \_\_\_\_\_

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.







*A mi familia*



La presente Tesis Doctoral se ha realizado durante los años 2014-2019 en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas y en el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid bajo la codirección del Prof. Aurelio García Csáky, a quien quiero agradecer, en primer lugar, la oportunidad que me ha brindado de formar parte de su grupo de Investigación, donde a lo largo de estos cinco años he podido crecer día a día. Asimismo, quiero agradecerle su dedicación, apoyo y motivación además de la confianza que en mí ha depositado.

También quiero agradecer a la Dra. Silvia Roscales García, codirectora de esta Tesis, su amistad así como lo mucho que ha sido capaz de transmitirme, tanto química como personalmente. Desde el primer momento ha sido un apoyo constante, una gran mentora y una mejor amiga.

Agradezco sinceramente a todos mis compañeros de laboratorio, pasados y presentes, su amistad, su paciencia y todos los ratos, tanto los buenos como los no tan buenos, que hemos pasado juntos. De todos he aprendido algo y con todos he compartido mucho.

I would like to thank Prof. Dr. Piotr Pawluc for offering me the opportunity to work in his group for three months during my predoctoral stay. I also thank all the other group members for the nice working atmosphere and their help.

Me gustaría expresar mi agradecimiento a los técnicos del laboratorio por su disponibilidad siempre que he necesitado ayuda. También me gustaría agradecer a los técnicos del CAI de RMN por su ayuda durante estos años y porque siempre me han tratado de forma agradable.

Quiero dar las gracias a todos mis amigos por los buenos ratos que hemos pasado y que han conseguido que los momentos menos agradables fueran mucho más llevaderos.

Por supuesto, quiero agradecer muy especialmente a mis padres y a mi hermano, por su apoyo incondicional, su generosidad, ayuda, comprensión y preocupación por mí en todo momento. En especial, quiero dar las gracias a Marta, que desde el primer momento ha creído en mí y me ha alentado incondicionalmente. Hemos celebrado juntos los buenos ratos y sufrido los no tan buenos, siendo en todo momento el mayor de los apoyos. Sin duda, sin ella no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo. Muchísimas gracias.

Por último, quiero agradecer al Instituto Tecnológico PET (actualmente Curium Pharma Spain) por la concesión de la beca Alfonso Casanova desde septiembre de 2014 hasta septiembre de 2018, gracias a la cual he podido desarrollar este trabajo. También quiero dar las gracias por la ayuda recibida por parte del programa ERASMUS+ para la realización de la estancia predoctoral en el extranjero.

La realización de la presente Tesis Doctoral ha sido posible con la ayuda económica del proyecto “Síntesis y desarrollo de radiotrazadores PET selectivos para proteína tau: diagnóstico in vivo de la enfermedad de Alzheimer y otras tauopatías” (CTQ2014-

52213R, 01.01.2015-31.12.2017, IP Aurelio García Csáky) del Ministerio de Economía y Competitividad, a quien queremos agradecer expresamente la financiación concedida.

Agradecer también a la Universidad Complutense de Madrid por la ayuda económica concedida en la subvención “Programa de Financiación de la Universidad Complutense de Madrid-Banco de Santander para Grupos de Investigación UCM validados” (2014(GR3/14), 21.11.2014-20.11.2015, IP Aurelio García Csáky).



Hasta el momento de redactar esta Memoria, parte de los resultados aquí presentados se encuentran recogidos en las siguientes publicaciones:

**“Ring-opening of donor-acceptor cyclopropanes by boronic acids and potassium organotrifluoroborates under transition-metal-free conditions”**

V. Ortega, A. G. Csákÿ, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3917-3923.

**“Transition-metal-free stereocomplementary cross-coupling of diols with boronic acids as nucleophiles”**

V. Ortega, E. del Castillo, A. G. Csákÿ, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6236-6239.

**“Selective functionalization of Achmatowicz rearrangement products by reactions with potassium organotrifluoroborates under transition-metal-free conditions”**

S. Roscales, V. Ortega, A. G. Csákÿ, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11425-11436.



La presente Tesis Doctoral se centra en el estudio de nuevas reacciones de formación de enlaces C-C empleando ácidos aril-, alquenil- y alquinilborónicos y sus derivados, los organotrifluoroboratos potásicos. Continuando la línea de investigación de nuestro grupo, se ha considerado el estudio de dichas reacciones en ausencia de metal de transición, siendo éstas activadas por compuestos no metálicos. De acuerdo con ello, la Tesis se presenta organizada de la siguiente manera: Después del primer capítulo, que contiene los antecedentes más relevantes y una revisión del estado actual de las reacciones de los ácidos borónicos en ausencia de metal de transición, se presentan los resultados concretos en diferentes capítulos. El capítulo II está centrado en la apertura de ciclopropanos, el capítulo III se encuentra dedicado al acoplamiento cruzado estereocomplementario con dioles, y el capítulo IV se ocupa del estudio de la funcionalización selectiva de piranulosas obtenidas mediante la reacción de Achmatowicz empleando organotrifluoroboratos potásicos.



# ÍNDICE

## RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL

## RESUMEN EN INGLÉS DE LA TESIS DOCTORAL

## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

## LISTA DE ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

## CAPITULO I: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS GENERALES

1. Principales aspectos de los ácidos borónicos y sus derivados
2. Principales avances sintéticos en la formación de enlaces C-C empleando ácidos borónicos en ausencia de metal de transición
  - 2.1. Adiciones a iminas e iones iminio. Reacción de Petasis
    - 2.1.1. Reacción de Petasis
    - 2.1.2. Adición a otras iminas y cationes iminio
  - 2.2. Reacciones de adición conjugada
  - 2.3. Reacciones de acoplamiento tipo Suzuki
  - 2.4. Reacciones con compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos y tosilhidrazonas
  - 2.5. Reacciones con iones oxocarbenio
    - 2.5.1. Funcionalización de acetales
    - 2.5.2. Adición a otros iones oxocarbenio
  - 2.6. Otras reacciones de ácidos borónicos y sus derivados
    - 2.6.1. Apertura de aziridinas y azetidinas
    - 2.6.2. Adiciones a cationes oxalílicos
    - 2.6.3. Adiciones a alquinos
    - 2.6.4. Transformaciones basadas en la sustitución *ipso* en boratos de litio
3. Principales activantes de las reacciones de los ácidos borónicos y sus derivados con electrófilos en ausencia de metal de transición
  - 3.1. Derivados de binaftol
  - 3.2. Derivados del ácido tartárico
  - 3.3. Trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )
  - 3.4. Anhídrido trifluoroacético (TFAA)

### 3.5. Ácidos de Bronsted

## 4. Objetivos generales

## CAPITULO II: APERTURA DE CICLOPROPANOS

### 1. Introducción

#### 1.1. Aspectos generales de los ciclopropanos

#### 1.2. Reactividad de los ciclopropanos

#### 1.3. Ciclopropanos D-A

##### 1.3.1. Reactividad de ciclopropanos D-A

A. Adición de sistemas aromáticos ricos en electrones

B. Adición de alquenos y alquinos

C. Adición de compuestos organometálicos

D. Adición de compuestos de boro

### 2. Objetivos

### 3. Resultados y discusión

#### 3.1. Síntesis de los materiales de partida

#### 3.2. Estudio del efecto de diferentes activantes en la reacción de apertura del ciclopropano **2a** con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

#### 3.3. Apertura del ciclopropano **2a** con diferentes ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

##### 3.3.1. Apertura de **2a** con ácidos alquenilborónicos (**3**) y alqueniltrifluoroboratos potásicos (**4**)

##### 3.3.2. Apertura de **2a** con otros ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

#### 3.4. Apertura de otros ciclopropanos **2** con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

#### 3.5. Determinación de la estereoquímica de la reacción

#### 3.6. Curso de reacción propuesto para la apertura de ciclopropanos D-A con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

#### 3.7. Aplicación sintética de los productos finales **5**. Síntesis de lactonas

### 4. Resumen y conclusiones

## 5. Parte experimental

- 5.1. Síntesis de los materiales de partida
- 5.2. Apertura de ciclopropanos con ácidos borónicos y/o organotrifluoroboratos potásicos. Síntesis de los compuestos **5**.
- 5.3. Transformación de los compuestos **5** en las lactonas de interés **14**.

## CAPITULO III: ACOPLAMIENTO ESTEREOSELECTIVO DE DIOLES

### 1. Introducción

- 1.1. Aspectos generales de la reacción de acoplamiento cruzado
- 1.2. Acoplamiento cruzado de alcoholes bencílicos con distintos nucleófilos carbonados
- 1.3. Acoplamiento cruzado de alcoholes bencílicos con compuestos de boro.
  - 1.3.1. Acoplamiento sobre alcoholes bencílicos protegidos
  - 1.3.2. Acoplamiento sobre alcoholes bencílicos libres
- 1.4. Acoplamiento cruzado de dioles bencílicos con compuestos de boro.

### 2. Objetivos

### 3. Resultados y discusión

- 3.1. Síntesis de los materiales de partida
  - 3.1.1. Determinación de la pureza enantiomérica de los dioles **17d** y *ent*-**17d**
- 3.2. Acoplamiento cruzado de los dioles **17** con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos
  - 3.2.1. Estudio del efecto de los activantes en el acoplamiento de los dioles **17** y el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) o el *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**)
  - 3.2.2. Acoplamiento entre el diol **17d** y diferentes ácidos alquenilborónicos y alqueniltrifluoroboratos potásicos
  - 3.2.3. Acoplamiento cruzado de los dioles **17** con ácidos (hetero)arilborónicos y (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos
- 3.3. Acoplamiento cruzado de los dioles **23** con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos
- 3.4. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **19**, **20**, **24** y **25**
  - 3.4.1. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **19** y **20**
  - 3.4.2. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **24** y **25**

3.5. Curso de reacción propuesto para la formación de los productos **19/20** y **24/25**

3.6. Aplicación sintética de los productos de acoplamiento **19** y **20**. Síntesis de  $\beta,\beta$ -diaril- $\alpha$ -aminoésteres

#### 4. Resumen y conclusiones

#### 5. Parte experimental

5.1. Síntesis de los materiales de partida

5.2. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos **18a** y **18b**

5.3. Síntesis de los compuestos **19**, **20**, **24** y **25**

5.4. Síntesis de los compuestos **26**, **27** y **28**

### CAPITULO IV: FUNCIONALIZACIÓN SELECTIVA DE PIRANULOSAS OBTENIDAS MEDIANTE LA REACCIÓN DE ACHMATOWICZ

#### 1. Introducción

1.1. La reacción de Achmatowicz

1.2. Principales transformaciones de los productos AR

1.3. Otras transformaciones de los productos AR basadas en el empleo de nucleófilos carbonados

1.3.1. Sustitución del hidroxilo hemiacetalico

1.3.2. Adición conjugada

#### 2. Objetivos

#### 3. Resultados y discusión

3.1. Síntesis de los materiales de partida

3.2. Estudio del efecto de diferentes activantes en la funcionalización selectiva de **31a** con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

3.3. Adición conjugada estereoselectiva a **31a** con organotrifluoroboratos potásicos

3.4. Sustitución estereoselectiva del hidroxilo hemiacetalico en **31** con organotrifluoroboratos potásicos

3.4.1. Sustitución estereoselectiva del enlace  $\gamma$ C-O de **31a** con diferentes organotrifluoroboratos potásicos

3.4.2. Sustitución estereoselectiva del enlace  $\gamma$ C-O de otros productos AR **31** con organotrifluoroboratos potásicos



- 3.5. Adición regioselectiva de organotrifluoroboratos potásicos a la posición 4 de los productos AR
- 3.6. Transformación de los compuestos **33** y **39** en los pirroles altamente funcionalizados **40** y **41**
- 3.7. Elucidación estructural de los compuestos **32, 34, 36, 38, 39, 40** y **41**
  - 3.7.1. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **32, 36** y **38**
  - 3.7.2. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **34**
  - 3.7.3. Determinación estructural de los pirroles **40**
  - 3.7.4. Determinación estructural de los pirroles **41**
  - 3.7.5. Determinación de la regioquímica de los compuestos **39**
- 3.8. Curso de reacción propuesto para la formación de los compuestos **32, 34, 36, 38** y **39**

#### 4. Resumen y conclusiones

#### 5. Parte experimental

- 5.1. Síntesis de los materiales de partida
- 5.2. Síntesis de los compuestos **32, 34, 36, 38** y **39**
- 5.3. Síntesis de los pirroles **40** y **40**



# **NUEVAS REACCIONES ESTEREOSELECTIVAS DE FORMACIÓN DE ENLACES C-C EMPLEANDO ÁCIDOS BORÓNICOS EN AUSENCIA DE METAL DE TRANSICIÓN**

## **1. INTRODUCCIÓN**

El desarrollo de nuevos métodos de formación de enlaces C-C es fundamental para la síntesis de nuevos compuestos orgánicos. En este sentido, los ácidos borónicos y sus derivados los organotrifluoroboratos potásicos constituyen una opción interesante, ya que, al contrario que otros nucleófilos carbonados como son los magnesianos o los cupratos, son compuestos estables, compatibles con una gran variedad de grupos funcionales, presentan baja toxicidad y muchos de ellos se encuentran comercialmente disponibles. A pesar de estas ventajas, los ácidos borónicos poseen una nucleofilia moderada, siendo necesario algún tipo de activación adicional en los procedimientos sintéticos en los que se ven involucrados. Concretamente, las reacciones más populares de formación de enlaces C-C empleando ácidos borónicos requieren del empleo de metales de transición. Comparativamente, las transformaciones en ausencia de dichos metales han sido mucho menos exploradas. El descubrimiento de nuevas metodologías que permitan la formación estereoselectiva de enlaces C-C empleando ácidos borónicos en ausencia de metal de transición constituye una aportación importante a la química de estos compuestos.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de esta Tesis Doctoral es el estudio de nuevas reacciones de formación estereoselectiva de enlaces C-C empleando ácidos aril-, alquénil- y alquínilborónicos y los correspondientes organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metal de transición. Concretamente, se aborda la evaluación de seis compuestos no metálicos (binaftol, ácido tartárico, anhídrido trifluoroacético, trifluoruro de boro, ácido fluorobórico e hidrogenosulfato de tetrabutylamonio) como activantes de dichos procesos. Los resultados se han agrupado en tres capítulos:

**Capítulo II:** Apertura de ciclopropanos

**Capítulo III:** Acoplamiento cruzado estereocomplementario de dioles

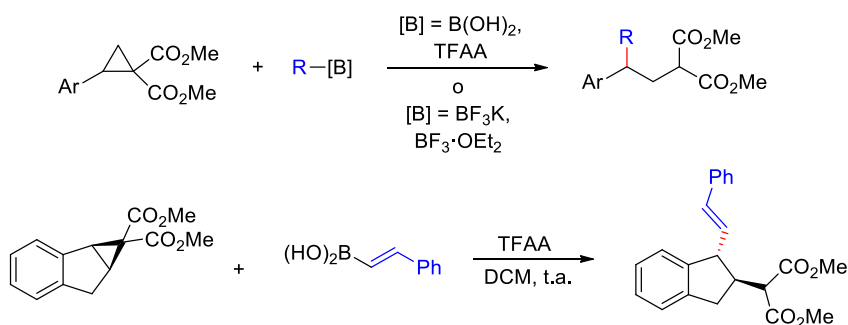
**Capítulo IV:** Funcionalización selectiva de piranulosas obtenidas mediante la reacción de Achmatowicz

### 3. RESULTADOS

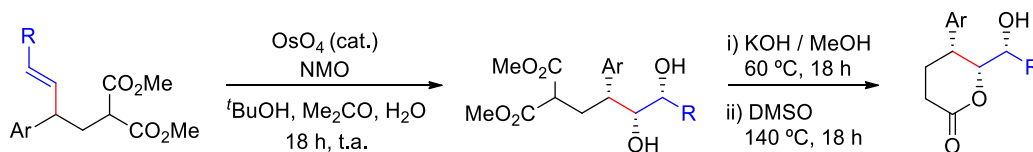
#### Capítulo II: Apertura de ciclopropanos

Los ciclopropanos son intermedios sintéticos versátiles debido a que son especies altamente reactivas por la elevada tensión de anillo que presentan. La apertura regio- y estereocontrolada del anillo empleando nucleófilos es una de las transformaciones más características de estos compuestos. En este sentido, el descubrimiento de moléculas orgánicas capaces de favorecer esta transformación empleando ácidos borónicos en ausencia de metal de transición supondría una mejora del arsenal de transformaciones químicas que presentan estos anillos.

Se ha llevado a cabo la apertura de ciclopropanos con ácidos borónicos empleando el anhídrido trifluoroacético (TFAA) como activante mientras que el trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3$ ) activó la reacción de apertura empleando organotrifluoroboratos potásicos. La reacción transcurrió de forma regio- y estereocontrolada y el nuevo enlace C-C se formó con inversión de la configuración en el carbono reactivo.



Como ejemplo de la utilidad potencial de esta metodología en la síntesis de otras estructuras relevantes, se ha llevado a cabo la transformación de los productos finales obtenidos en lactonas funcionalizadas.



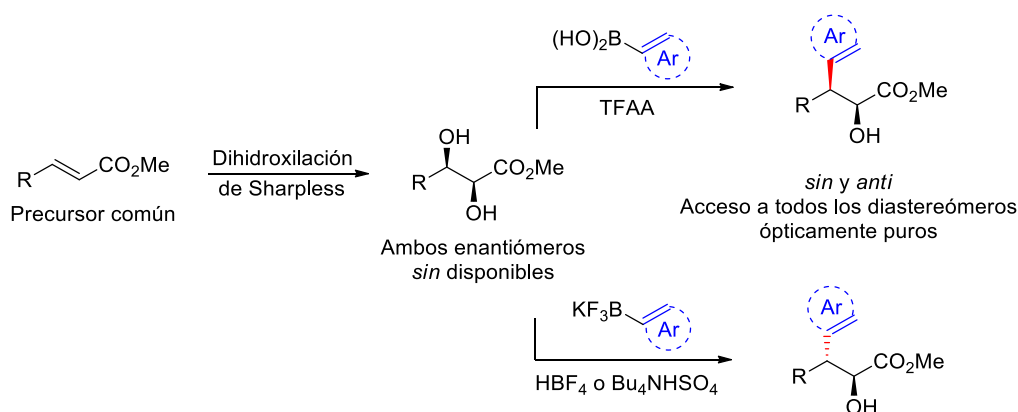
#### Capítulo III: Acoplamiento cruzado estereocomplementario de dioles

La reacción de Suzuki en su versión más clásica consistía en el acoplamiento C(*sp*<sup>2</sup>)-C(*sp*<sup>2</sup>) entre ácidos borónicos y haluros o triflatos de arilo catalizada por complejos de metales de transición (Pd(0)). Con el paso de los años, la reacción ha sido ampliamente estudiada, sin embargo, la utilización de electrófilos C(*sp*<sup>3</sup>) se encuentra pobremente desarrollada. Adicionalmente, la posibilidad de reemplazar los grupos haluro o triflato

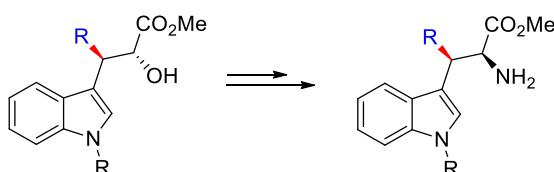
por un alcohol se antoja interesante debido a la elevada abundancia de éstos en la naturaleza y a su relativamente baja toxicidad.

Por otro lado, el desarrollo de nuevos métodos que permitan la síntesis estereoselectiva de cada diastereómero de un compuesto dado a partir de un precursor común constituye un área de investigación que actualmente supone un desafío.

En este contexto, se ha considerado la utilización de los ácidos borónicos y los organotrifluoroboratos potásicos como nucleófilos en el acoplamiento cruzado  $C(sp^2)-C(sp^3)$  estereocontrolado con dioles bencílicos libres en ausencia de metal de transición. Partiendo de los dioles *sin* en su forma enantioméricamente pura, la reacción condujo a la formación de cada uno de los diastereómeros de diferentes  $\alpha$ -hidroxiésteres  $\beta,\beta$ -disustituidos de manera estereocomplementaria. Así, el empleo de TFAA permitió el acoplamiento estereoselectivo entre alcoholes y ácidos borónicos con retención de la configuración en el carbono reactivo mientras que la utilización de  $HBF_4$  y  $Bu_4NHSO_4$  facilitó el acoplamiento estereoselectivo entre alcoholes y organotrifluoroboratos potásicos con inversión de la configuración en el carbono reactivo.



Adicionalmente, se ha transformado uno de los productos finales obtenidos mediante esta metodología en un derivado de  $\beta,\beta$ -diarilalanina.

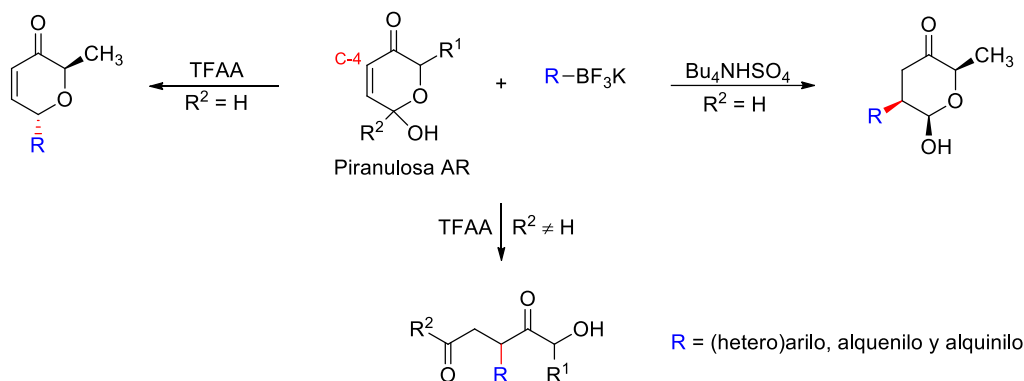


#### **Capítulo IV: Funcionalización selectiva de piranulosas obtenidas mediante la reacción de Achmatowicz**

La transposición de Achmatowicz (AR) consiste en la expansión oxidativa del anillo de furano que experimentan los alcoholes 2-furfurílicos, dando lugar a la formación de piranulosas, que debido a la elevada funcionalidad que presentan constituyen

interesantes materiales de partida para la preparación de una amplia variedad de compuestos con esqueleto de tetrahidropirano.

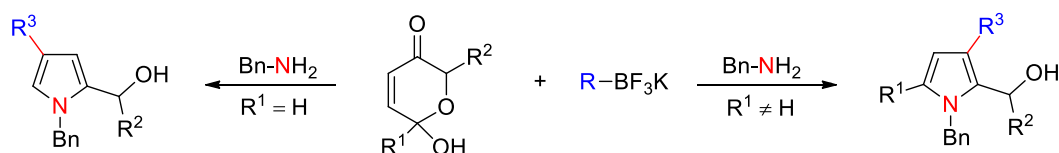
En este contexto, se ha llevado a cabo la funcionalización selectiva de los productos AR empleando organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metal de transición. Dependiendo de los activantes empleados así como de la sustitución presente en el producto AR, se han obtenido diferentes resultados.



a) Piranulosas con  $R^2 = H$ : El empleo de TFAA activó la reacción de sustitución del OH hemiacetalico con organotrifluoroboratos potásicos. La transformación fue diastereoselectiva, obteniéndose el producto *trans* mayoritariamente. Por otro lado, al usar  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  como activador, tuvo lugar la reacción de adición conjugada sobre la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada del producto AR. La transformación fue diastereoselectiva, obteniéndose predominantemente los productos con disposición relativa de los sustituyentes *cis-cis*.

b) Piranulosas con  $R^2 \neq H$ : El empleo de los diferentes activantes condujo siempre a la obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos en los que la funcionalización se produjo en la posición C-4 del anillo de piranulosa de partida.

Por último, y haciendo uso de la metodología desarrollada, se ha elaborado un procedimiento *one-pot* para sintetizar pirroles altamente funcionalizados a partir de los productos AR.



## 4. CONCLUSIONES

Se ha evaluado la influencia de algunos compuestos no metálicos como activantes de los ácidos borónicos y de los organotrifluoroboratos potásicos en la formación regio- y estereocontrolada de enlaces C-C en ausencia de metal de transición.

La reacción de apertura de ciclopropanos tuvo lugar con alta diastereoselectividad al emplear TFAA y  $\text{BF}_3$  como activantes.

El acoplamiento cruzado estereoselectivo de dioles y ácidos borónicos u organotrifluoroboratos potásicos permitió obtener todos los diastereómeros de un mismo compuesto en la formación de  $\alpha$ -hidroxiésteres  $\beta,\beta$ -disustituidos.

La funcionalización selectiva de los productos AR con organotrifluoroboratos potásicos ha permitido la obtención de diferentes productos dependiendo de los activantes empleados y de la sustitución presente en la piranulosa de partida.





# NEW STEREOSELECTIVE C-C BOND FORMING REACTIONS USING BORONIC ACIDS UNDER TRANSITION-METAL-FREE CONDITIONS

## 1. INTRODUCTION

Investigation of new methods for the construction of C–C bonds is fundamental for the development of new organic compounds. Boronic acids and their derivatives constitute attractive reagents towards this end. Opposite to other conventional organometallic carbon nucleophiles, such as organolithiums, Grignard reagents or cuprates, these compounds are thermally stable and compatible with a large variety of functional groups. In addition, a large number of them are nowadays commercially available or can be prepared by easy synthetic routes, and their toxicity is low. Despite these advantages, boronic acids and their derivatives are only moderately nucleophilic. This requires the inclusion of some type of extra activation in the synthetic procedures. Most frequently, transition metal catalysis has been used towards this end. Comparatively, synthetic transformations under metal-free conditions have been much less explored. The finding of new reactions that enable C-C bond formation using boronic acids under metal-free conditions is a highly attractive addendum to the synthetic arsenal of these compounds.

## 2. OBJECTIVES

The main objective of this Thesis concerns the study of new reactions of aryl-, alkenyl- and alkynylboronic acids and potassium organotrifluoroborates under transition-metal-free conditions. Specifically, this Thesis is focused on the evaluation of six non-metallic compounds (binaphthol, tartaric acid, trifluoroacetic anhydride, boron trifluoride, fluoroboric acid and tetrabutylammonium hydrogensulfate) as promoters of the regio- and stereocontrolled formation of C-C bonds using these boron reagents. The results have been grouped in different chapters:

**Chapter II:** Ring-opening of cyclopropanes

**Chapter III:** Stereocomplementary cross-coupling of diols

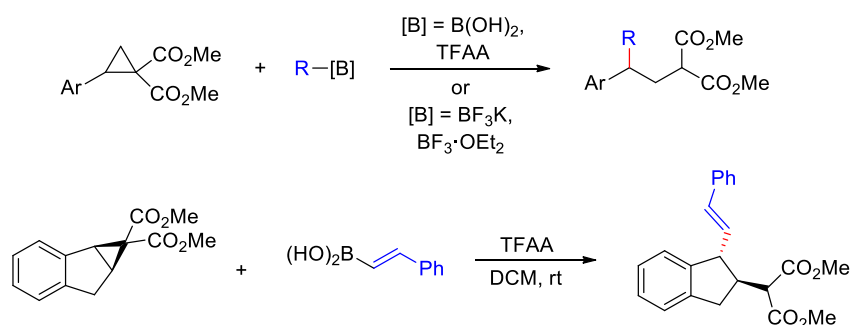
**Chapter IV:** Selective functionalization of Achmatowicz rearrangement products

## 3. RESULTS

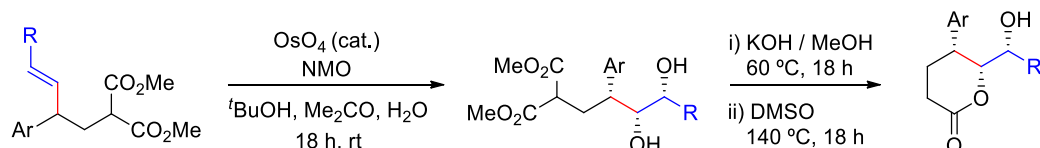
**Chapter II: Ring-opening of cyclopropanes**

Cyclopropanes are important moieties in organic chemistry. The elevated ring strain of these compounds makes them highly versatile as synthetic intermediates. Some of the most characteristic transformations of cyclopropanes are based on the regio- and stereocontrolled ring-opening of these cycles by nucleophiles. In this context, the finding of organic molecules which could promote the ring-opening of cyclopropanes with boronic acids under metal-free conditions would be an important improvement in the arsenal of organic transformations that use cyclopropanes as substrates.

We have developed the ring-opening of cyclopropanes with boronic acids activated by trifluoroacetic anhydride. Likewise, boron trifluoride promoted the reaction of potassium organotrifluoroborates. The reaction was highly regio- and stereocontrolled, and the new C-C bond was formed with inversion of the configuration.



As an example of the potential utility of this strategy in the synthesis of other relevant cores, we have transformed one of the final products obtained into a functionalized lactone.

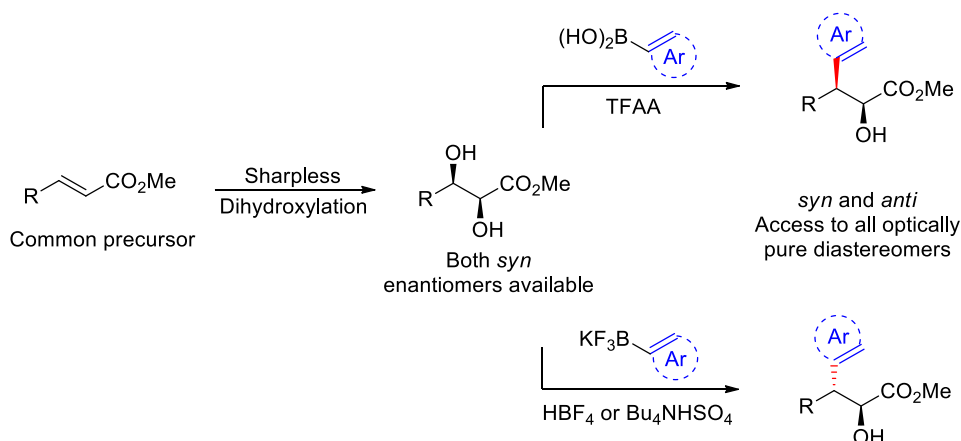


### **Chapter III: Stereocomplementary cross-coupling of diols**

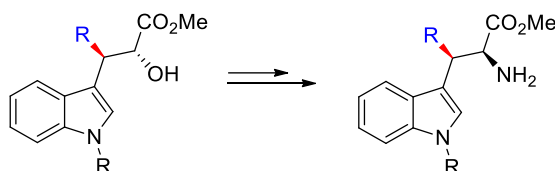
The most classical version of the Suzuki coupling was referred to the C(*sp*<sup>2</sup>)-C(*sp*<sup>2</sup>) coupling between boronic acids and aryl halides or triflates catalyzed by transition metal complexes (Pd(0)). Over the years, the reaction has been deeply studied, but nevertheless, the use of C(*sp*<sup>3</sup>) electrophiles still remains poorly developed. Additionally, the possibility of replacing the halide or triflate groups by an alcohol group is an important achievement, due to the high abundance of alcohols in nature and their relatively low toxicity.

On the other hand, the advancement in synthetic methods that allow the stereoselective synthesis of every diastereomer of a given compound from a common starting material is currently a challenging research topic.

In this context, we have considered the use of boronic acids and potassium organotrifluoroborates as nucleophiles in the stereocontrolled transition metal-free C- $(sp^2)$ -C $(sp^3)$  cross-couplings with chiral secondary benzylic unprotected alcohols. The investigation was performed employing different unprotected benzylic diols. Making use of enantiomerically pure *syn* diols as starting materials, the reaction led to the stereodivergent synthesis of every diastereomer of  $\beta,\beta$ -disubstituted  $\alpha$ -hydroxyesters. Thus, the employment of TFAA allowed the stereoselective coupling between alcohols and boronic acids with retention of the configuration at the reactive carbon. Contrariwise,  $\text{HBF}_4$  and  $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$  both promoted the stereoselective coupling between alcohols and potassium organotrifluoroborates with inversion of the configuration at the reactive carbon.



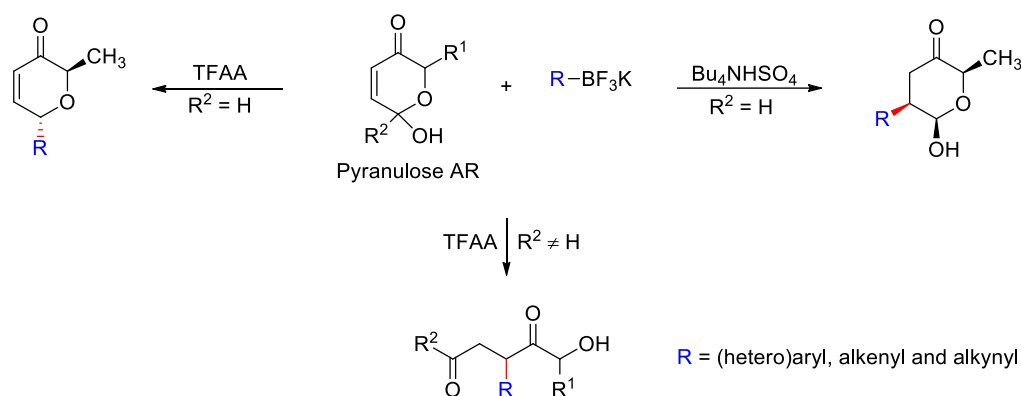
Ultimately, one of the final products obtained by this new methodology was transformed into a  $\beta,\beta$ -diarylalanine derivative.



#### **Chapter IV: Selective functionalization of Achmatowicz rearrangement products**

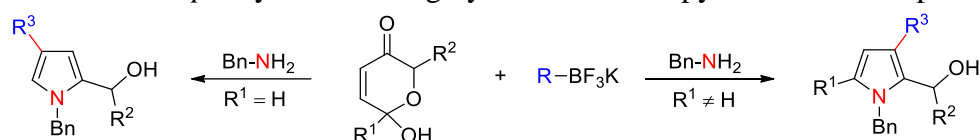
The Achmatowicz rearrangement (AR) consists of an oxidative ring-expansion rearrangement of 2-furfuryl alcohols to pyranuloses. Due to their dense functionalization, the AR products constitute useful starting materials for the preparation of an ample variety of molecules with hydropyran core.

In this context, we have successfully carried out the selective functionalization of AR products using potassium organotrifluoroborates. Depending on the organic compounds employed as promoters and the substitution pattern of the starting AR product, different products were obtained.



- a) Pyranuloses with  $R^2 = H$ : TFAA promoted the substitution of the hemiacetal OH by potassium organotrifluoroborates. The transformation took place in a diastereoselective way, leading to the formation of the *trans* isomer mostly or exclusively. On the other hand, when  $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$  was used as activator, conjugate addition reaction over the  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone present in the AR product was observed. The transformation took place in a diastereoselective way, leading to the formation of the *cis,cis* products predominantly.
- b) Pyranuloses with  $R^2 \neq H$ : In these cases, regardless of the activator employed, we obtained 1,4-dicarbonyl compounds where the carbon fragment from the potassium organotrifluoroborate was attached to the C-4 position of the pyranulose ring.

Additionally, making use of the previously optimized methodology, we devised a protocol for the *one-pot* synthesis of highly functionalized pyrroles from AR products.



## 4. CONCLUSIONS

We have evaluated the influence of some non-metallic compounds as activators of boronic acids and potassium organotrifluoroborates in the regio- and stereocontrolled formation of new C-C bonds.

The ring-opening reaction of donor-acceptor cyclopropanes took place in a highly diastereoselective fashion when TFAA and  $\text{BF}_3$  were employed to activate boronic acids and potassium organotrifluoroborates respectively.

The stereocomplementary cross-coupling of diols and boronic acids or potassium organotrifluoroborates allowed us to obtain all diastereomers of a given compound in the formation of  $\beta,\beta$ -disubstituted  $\alpha$ -hydroxyesters.

We have explored the selective functionalization of AR products with potassium organotrifluoroborates. Depending on the substitution pattern of the starting AR product and the reaction conditions, different products were obtained.



## LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

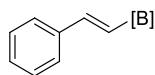
Ác.	Ácido
AR	Transposición de Achmatowicz
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
bpy	2,2'-Bipiridina
BQ	Benzoquinona
BTF	Trifluorotolueno
cat.	Catalizador
CB1	Cannabinoide tipo 1
CDK	Quinasas dependientes de ciclinas
cod	1,5-Octadieno
cond.	Condiciones
CSA	Ácido canforsulfónico
COSY	Correlation spectroscopy
dba	Dibenzalacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Síntesis Orientada a la Diversidad
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
<i>ed</i>	Exceso diastereomérico
<i>es</i>	Enantioespecificidad
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
EWG	Grupo aceptor de electrones
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HMPA	Hexametilfosforamida
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
IMDAF	Intramolecular Diels-Alder Furan

IR	Espectroscopía de infrarrojo
LiTMP	Amiduro de litio de la 2,2,6,6,-tetrametilpiperidina
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MIDA	Ácido metiliminodiacético
MS	Espectrometría de masas
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOE	Efecto nuclear Overhauser
Pf	Punto de fusión
Ph-Pybox	2,6-Bis(4,5-dihidro-4-fenil-2-oxazolil)piridina
Pin	Pinacol
Piv	Pivaloilo
ppm	Partes por millón
RCM	Ring-Closing Metathesis
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SET	Transferencia de electrón singular
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBS	<i>tert</i> -Butilsililo
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilemonio
TEMPO	1-Oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
Troc	Cloroformiato de tricloroetilo
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo
<i>rd</i>	Razón diastereomérica
<i>re</i>	Razón enantiomérica
Rto.	Rendimiento
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
Δ	Calefacción

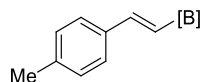


# RELACIÓN DE ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS EMPLEADOS A LO LARGO DE LA MEMORIA

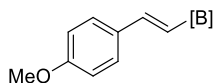
- Ácidos alquenilborónicos (3, [B] = B(OH)<sub>2</sub>) y alqueniltrifluoroboratos potásicos (4, [B] = BF<sub>3</sub>K)



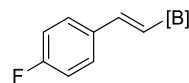
**3a, 4a**



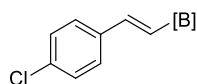
**3b, 4b**



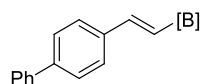
**3c, 4c**



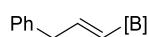
**3d, 4d**



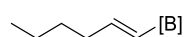
**3e, 4e**



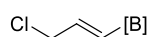
**3f, 4f**



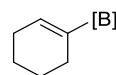
**3g, 4g**



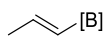
**3h, 4h**



**3i, 4i**



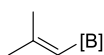
**3j, 4j**



**3k, 4k**

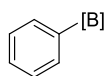


**3l, 4l**

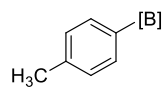


**3m, 4m**

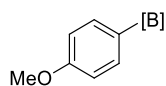
- Ácidos (hetero)arilborónicos (8, [B] = B(OH)<sub>2</sub>) y (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos (9, [B] = BF<sub>3</sub>K)



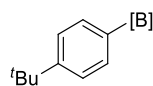
**8a, 9a**



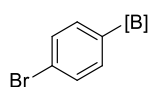
**8b, 9b**



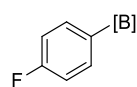
**8c, 9c**



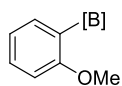
**8d, 9d**



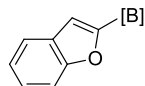
**8e, 9e**



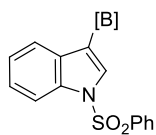
**8f, 9f**



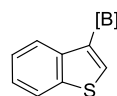
**8g, 9g**



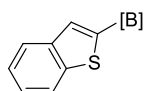
**8h, 9h**



**8i, 9i**



**8j, 9j**



**8k, 9k**

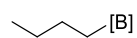


**8l, 9l**

- Otros ácidos borónicos (**10**, [B] = B(OH)<sub>2</sub>) y organotrifluoroboratos potásicos (**11**, [B] = BF<sub>3</sub>K)



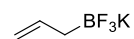
**10a, 11a**



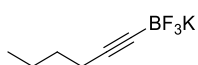
**10b, 11b**



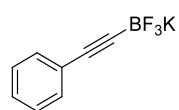
**10c, 11c**



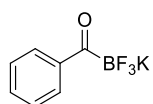
**11d**



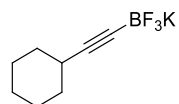
**11e**



**11f**



**11g**



**11h**

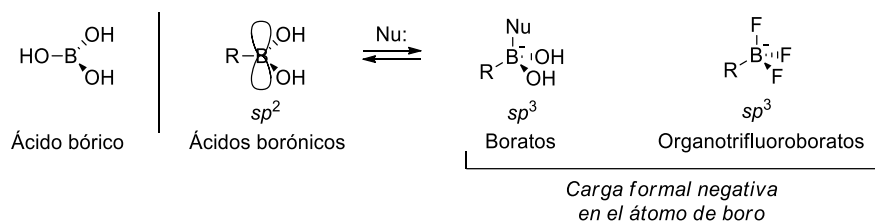


# **CAPÍTULO I:**

## **Introducción y objetivos generales**



Dentro de la amplia variedad de reactivos disponibles para llevar a cabo este objetivo, los ácidos borónicos y sus derivados constituyen una opción muy interesante.<sup>1</sup> Los ácidos borónicos son compuestos trivalentes de boro que pueden ser considerados como derivados del ácido bórico, que resultan de sustituir uno de sus grupos OH por grupos alquilo, alquenilo, alquinilo o (hetero)arilo (Figura 1). Estas especies disponen de un orbital *p* vacío de baja energía perpendicular a los tres sustituyentes del átomo de boro, el cual presenta hibridación *sp*<sup>2</sup>. Por lo tanto, pueden actuar como ácidos de Lewis por interacción con nucleófilos (bases de Lewis), dando lugar a la formación de boratos. Los organotrifluoroboratos potásicos pueden considerarse también como derivados de los ácidos borónicos. En estas especies, el átomo de boro presenta hibridación *sp*<sup>3</sup> y una carga formal negativa.



Los ácidos borónicos y los organotrifluoroboratos potásicos pueden actuar como nucleófilos carbonados de manera similar a como lo hacen los reactivos de Grignard, los cupratos o los compuestos organolíticos, los cuales se encuentran entre los nucleófilos carbonados más usados en síntesis orgánica. Sin embargo, este tipo de reactivos organometálicos son sensibles a la presencia de agua y al aire, y por lo tanto, deben usarse bajo atmósfera de gas inerte y en disolventes anhidros. Adicionalmente, la mayoría de los cupratos deben generarse *in situ* y son sensibles a la temperatura. A

41

diferencia de ellos, los ácidos borónicos y los organotrifluoroboratos potásicos son compuestos estables que no requieren del empleo de atmósfera inerte ni de disolventes anhidros. Como ventajas adicionales en síntesis, los ácidos borónicos y los organotrifluoroboratos potásicos son compatibles con una amplia variedad de grupos funcionales (como por ejemplo aldehídos o cetonas) frecuentemente lábiles en presencia de los compuestos organometálicos convencionales.<sup>2</sup> La posibilidad de llevar a cabo reacciones sin la necesidad de proteger grupos funcionales como OH y NH es otro aspecto a destacar,<sup>3</sup> ya que permite evitar etapas de protección y desprotección en secuencias de síntesis complejas. Por último, señalar también que este tipo de compuestos poseen baja toxicidad,<sup>4</sup> ya que en última instancia se degradan a ácido bórico, el cual es tóxico únicamente a altas concentraciones.<sup>5</sup> La mencionada escasa toxicidad de los ácidos borónicos los hace atractivos en la Industria Farmacéutica, estando presentes en la estructura de varios fármacos con actividad anticancerígena, antibacteriana y antiviral.<sup>6</sup>

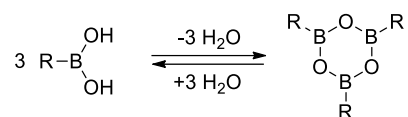
Por todas las características citadas, el empleo de ácidos borónicos en reacciones de formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo se encuentra actualmente en auge. Su empleo en síntesis orgánica supuso la concesión del Premio Nobel de Química a los profesores Akira Suzuki y Richard F. Heck en el año 2010.<sup>7</sup> Desde entonces, se han estudiado ampliamente en catálisis<sup>8</sup> y han estado presentes en múltiples campos como la ciencia de materiales,<sup>9</sup> el reconocimiento molecular<sup>10</sup> o la Química Médica.<sup>4 5 6</sup>

Debido a su popularidad y a su utilidad en síntesis, en la actualidad se encuentran comercialmente disponibles numerosos ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos a precios asequibles. Adicionalmente, han ido apareciendo en la bibliografía

- 
- <sup>2</sup> Véase, por ejemplo: (a) Maes, B. U.; Lemiere, G. L. F.; Dommissse, R.; Augustyns, K.; Haemers, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1777-1781. (b) Willis, D. M.; Strongin, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6271-6274. (c) Manickam, G.; Schluter, A. D. *Synthesis* **2000**, 442-446. (d) Ren, D.; McClelland, R. A. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 78-84. (e) Goodby, J. W.; Hird, M.; Lewis, R. A.; Toyne, K. J. *Chem. Commun.* **1996**, 719-720. (f) Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857-3860.
- <sup>3</sup> De la Herrán, G.; Segura, A.; Csáky, A. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 961-964.
- <sup>4</sup> Benderdour, M.; Bui-Van, T.; Dicko, A.; Belleville, F. J. *Trace Elem. Med. Biol.* **1998**, *12*, 2-7.
- <sup>5</sup> (a) Linden, C. H.; Hall, A. H.; Kulig, K. W. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **1986**, *24*, 269-279. (b) Weir, R. J. Jr.; Fisher, R. S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1972**, *23*, 351-364.
- <sup>6</sup> (a) Yang, F.; Zhu, M.; Zhang, J.; Zhou, H. *MedChemComm* **2018**, *9*, 201-211. (b) Kahlert, J.; Austin, C. J. D.; Kassiou, M.; Rendina, L. M. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 1118-1123. (c) Smoum, R.; Rubinstein, A.; Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156-4220. (d) Trippier, P. C.; McGuigan, C. *MedChemComm* **2010**, *1*, 183-198.
- <sup>7</sup> Astruc, D. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399*, 1811-1814.
- <sup>8</sup> Payette, J. N.; Yamamoto, H. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH., **2011**, Vol. 2, Capítulo 12, pp. 551-590. (b) Georgiou, I.; Ilyashenko, G.; Whiting, A. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 756-768.
- <sup>9</sup> Liu, J.; Lavigne, J. J. en *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Hall, D. G., Ed., Wiley-VCH., **2011**, Vol. 2, Capítulo 14, pp. 621-676.
- <sup>10</sup> Véase, por ejemplo: (a) Wu, X.; Li, Z.; Chen, X.-X.; Fossey, J. S.; James, T. D.; Jiang, Y.-B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8032-8048. (b) Bull, S. D.; Davidson, M. G.; van den Elsen, J. M. H.; Fossey, J. S.; Jenkins, A. T. A.; Jiang, Y.-B.; Kubo, Y.; Marken, F.; Sakurai, K.; Zhao, J.; James, T. D. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 312-326.



abundantes procedimientos para su preparación.<sup>11</sup> Conviene mencionar que en algunas ocasiones, los ácidos borónicos, tanto comerciales como provenientes de síntesis, se encuentran acompañados de cantidades variables de boroxinas, las cuales consisten en trímeros formados por deshidratación de los correspondientes ácidos borónicos (Esquema 1). Sin embargo, el proceso es reversible, ya que pueden hidrolizarse fácilmente *in situ*, generando los ácidos borónicos en el propio medio de reacción.<sup>12</sup>



**Esquema 1.** Equilibrio entre ácidos borónicos y boroxinas

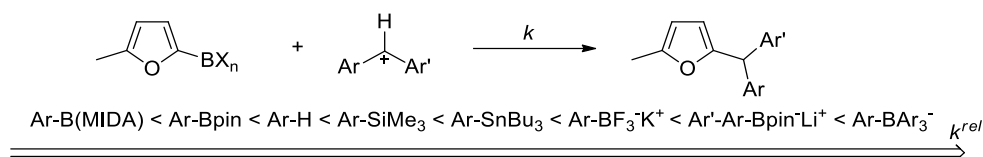
Sin embargo, los fragmentos carbonados de estos reactivos de boro son menos nucleófilos que los de los compuestos organometálicos convencionales (*ej.* magnesianos, organolíticos y cupratos). Desde el punto de vista cuantitativo, Mayr y colaboradores han desarrollado una escala que permite evaluar la nucleofilia de diferentes tipos de reactivos en reacciones de formación de enlace C-C.<sup>13</sup> Dicha escala se basa en la descripción de las constantes de velocidad (*k*) de distintas reacciones de formación de enlace C-C empleando como base 23 electrófilos diferentes de tipo catión diarilcarbenio, en los cuales la modificación de los sustituyentes permite variar su carácter electrófilo en 16 órdenes de magnitud. De este modo, mediante la ecuación  $\log k = s(N+E)$ , donde *s* es un parámetro específico para cada tipo de nucleófilo, *N* un parámetro relacionado con la nucleofilia y *E* un parámetro relacionado con la electrofilia, se puede correlacionar la velocidad de la reacción (*k*) con la nucleofilia (*N*). La aplicación de esta metodología sitúa la nucleofilia de los ácidos borónicos por debajo de la de los compuestos organolíticos y por encima de la de los organosilanos. Asimismo, se han establecido nucleofilias relativas entre los diferentes derivados de los ácidos borónicos, que abarcan un rango de 10 órdenes de magnitud. Así, para los distintos derivados del ácido 5-metil-2-furilborónico, se determinó que el correspondiente organotrifluoroborato potásico es más nucleófilo que el éster de pinacol, que a su vez es más nucleófilo que el éster MIDA (Figura 2). Se pudo comprobar que la nucleofilia en el C-2 del derivado de pinacol puede verse

<sup>11</sup> Para revisiones acerca de la síntesis y reactividad de organotrifluoroboratos véase referencia 1 y, adicionalmente: (a) Molander, A. G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7873-7848. (b) Traister, K. M.; Molander, A. G. en *Synthesis and Application of Organoboron Compounds. Topics in Organometallic Chemistry*, Fernández, E.; Whiting, A., Springer, Cham, **2015**, Vol. 49, pp 117-151. (c) Lennox, A. J. J. en *Organotrifluoroborate Preparation, Coupling and hydrolysis*, Springer International Publishing, 2013. (d) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261. (e) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325. (f) Molander, G. A.; Ellis, N. M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. (g) Stefani, H. A.; alla, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623-3658. (h) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49-56. (i) Darses, S.; J.-P. Genet. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.

<sup>12</sup> Tokunaga, Y. *Heterocycles* **2013**, *87*, 991-1021.

<sup>13</sup> Para una comparación de la nucleofilia de los reactivos de boro con otros nucleófilos carbonados, véase: (a) Berionni, G.; Leonov, A. I.; Mayer, P.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2780-2783. (b) Berionni, G.; Maji, B.; Knochel, P.; Mayr, H. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 878-882.

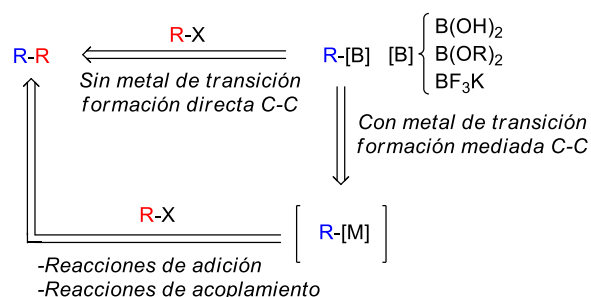
incrementada en un factor de más de  $10^5$  mediante su transformación en aril(5-metil-2-furil)pinacolboratos (adición de ArLi sobre el orbital *p* vacante).



**Figura 2.** Nucleofilia relativa de diferentes nucleófilos carbonados

Entre los ácidos borónicos (trivalentes) y los organotrifluoroboratos potásicos (tetraivalentes), estos últimos, al ser complejos tipo “ato”, poseen un fragmento carbonado más nucleófilo.<sup>11</sup> Por otra parte, la activación de los ácidos borónicos mediante su transformación en boratos tras coordinación con bases de Lewis aumenta su capacidad para transferir el fragmento carbonado a centros electrófilos, ya sea inter- o intramolecularmente.

Como consecuencia de su moderada nucleofilia, las reacciones más populares de los ácidos borónicos y de los organotrifluoroboratos, como las reacciones de Suzuki,<sup>14</sup> Hayashi-Miyaura<sup>15</sup> o la reacción de Chan-Lam,<sup>16</sup> se han desarrollado empleando catálisis con metales de transición. Este tipo de procesos transcurren a través de una etapa de transmetalación que genera una especie intermedia C-Metal, que es la que realmente actúa como nucleófilo (Figura 3).



**Figura 3.** Métodos de formación de enlaces C-C con ácidos borónicos

No obstante, los ácidos borónicos y los organotrifluoroboratos potásicos pueden ser lo suficientemente nucleófilos como para participar directamente en algunos procesos de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo sin necesidad del empleo de metales de

<sup>14</sup> Para revisiones acerca del acoplamiento de Suzuki-Miyaura, véase, por ejemplo: (a) Han, F.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5270-5298. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633-9695. (c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176-4211. (d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.

<sup>15</sup> Para revisiones acerca de la reacción de Hayashi-Miyaura, véase referencia 1 y adicionalmente: (a) Jean, M.; Casanova, B.; Gnoatto, S.; van de Weghe, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9168-9175. (b) Müller, D.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12037-12049. (c) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2829-2844. (d) Hayasi, T. *Synlett* **2001**, 879-887.

<sup>16</sup> Para revisiones acerca de la reacción de Chan-Lam, véase referencia 1 y adicionalmente: (a) Munir, I.; Zahoor, A. F.; Rasool, N.; Naqvi, S. A. R.; Zia, K. M.; Ahmad, R. *Mol. Divers.* **2019**, 23, 215-259. (b) Rao, K. S.; Wu, T.-S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7735-7754. (c) Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. *Synthesis* **2011**, 6, 829-856.

transición. En muchas ocasiones, este tipo de catalizadores metálicos presentan una notable toxicidad y un coste elevado, siendo además frecuente que muchos de ellos sean sensibles a la humedad o al aire. Adicionalmente, en muchos casos se precisa de la presencia de ligandos auxiliares de estructura compleja, cuya optimización exhaustiva para que éstos resulten de aplicación general puede ser laboriosa. Con respecto a la generación de residuos, en ocasiones puede resultar difícil eliminar las trazas residuales de metales pesados en los productos finales, y debido a la toxicidad potencial que poseen, pueden no ser aceptables en algunos ámbitos, como por ejemplo en la Industria Farmacéutica.

La presente tesis doctoral se centra en el estudio de nuevos procesos estereoselectivos de formación de enlaces C-C en los que se puedan utilizar ácidos (hetero)aril-, alquenil- y alquínilborónicos como equivalentes sintéticos de fragmentos nucleófilos carbonados en ausencia de metales de transición. Actualmente, el empleo en síntesis de los ácidos borónicos y sus derivados en estas condiciones constituye un aspecto de la química de estos compuestos en notable expansión y con elevado interés. El desarrollo de este tipo de procedimientos presenta como ventaja adicional que se trata de una química mucho más sostenible desde el punto de vista medioambiental, ya que evita la generación de residuos metálicos tóxicos.

## **2. PRINCIPALES AVANCES SINTÉTICOS EN LA FORMACIÓN DE ENLACES C-C EMPLEANDO ÁCIDOS BORÓNICOS EN AUSENCIA DE METAL DE TRANSICIÓN**

Sin duda, la transformación más explorada en este contexto ha sido la adición no catalizada de ácidos borónicos a iminas e iones iminio (reacción de Petasis y sus variantes). Adicionalmente, se ha descrito el empleo de ácidos borónicos y sus derivados en ausencia de metales de transición para llevar a cabo reacciones de adición conjugada y de acoplamiento, reacciones con compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos y tosilhidrazonas, reacciones con iones carbenio y reacciones de apertura de epóxidos, entre otras. Los aspectos fundamentales de este tipo de reacciones han sido revisados en la bibliografía. En el siguiente epígrafe se ha llevado a cabo una actualización bibliográfica de las revisiones más recientes.

### **2.1. ADICIONES A IMINAS E IONES IMINIO. REACCIÓN DE PETASIS**

La funcionalización en  $\alpha$  de cationes iminio mediante la adición de nucleófilos sobre el catión carbenio presente en dicha posición es una de las formas más comunes de obtener compuestos nitrogenados funcionalizados.<sup>17</sup> El empleo de compuestos de boro como

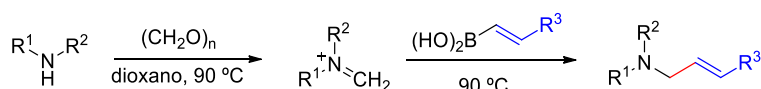
---

<sup>17</sup> Para revisiones, véase: (a) Kataja, A. O.; Masson, G. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 8783-8815. (b) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352. (c) Shimizu, M.; Hachiya, I.; Mizota, I. *Chem. Commun.* **2009**, *0*, 874-889.

nucleófilos para tal fin ha sido ampliamente investigado. De entre todas las transformaciones al respecto, la reacción de Petasis es con diferencia la más abundante.

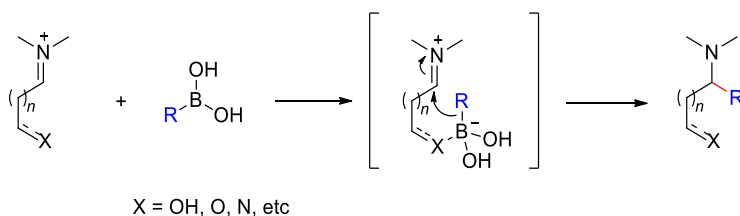
### 2.1.1. Reacción de Petasis

La reacción de Petasis (también denominada borono-Mannich) fue inicialmente descubierta por Nicos A. Petasis en 1993.<sup>18</sup> En ella se describía la adición de ácidos alquencilborónicos al aducto tipo Mannich formado por reacción entre una amina secundaria y paraformaldehído (Esquema 2). Como resultado, se sintetizaron varias aminas terciarias con buenos rendimientos (75-96%).



**Esquema 2.** Reacción de Petasis

En la mayoría de los casos, los aldehídos utilizados en esta transformación poseen un heteroátomo en su estructura. La interacción del átomo de boro con dicho heteroátomo conlleva a la generación de un borato, donde el átomo de boro pasa a tener hibridación  $sp^3$  y una carga formal negativa. Como consecuencia, se favorece el ataque intramolecular por parte del fragmento carbonado al carbono imínico (Esquema 3), con el consiguiente beneficio desde el punto de vista entrópico en la etapa limitante de la transformación.



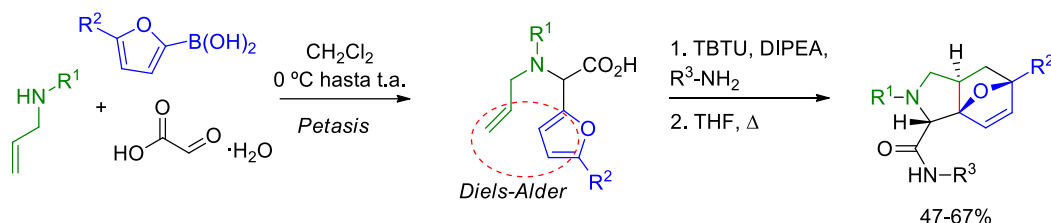
**Esquema 3.** Reacción de Petasis

Desde que se publicara por primera vez, la reacción de Petasis se ha convertido en una de las transformaciones más populares que emplea ácidos borónicos y se encuentra profundamente revisada en la bibliografía.<sup>19</sup> Entre los ejemplos más recientes (2018 en adelante), destaca la secuencia de reacciones Petasis/Diels-Alder desarrollada por

<sup>18</sup> Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586.

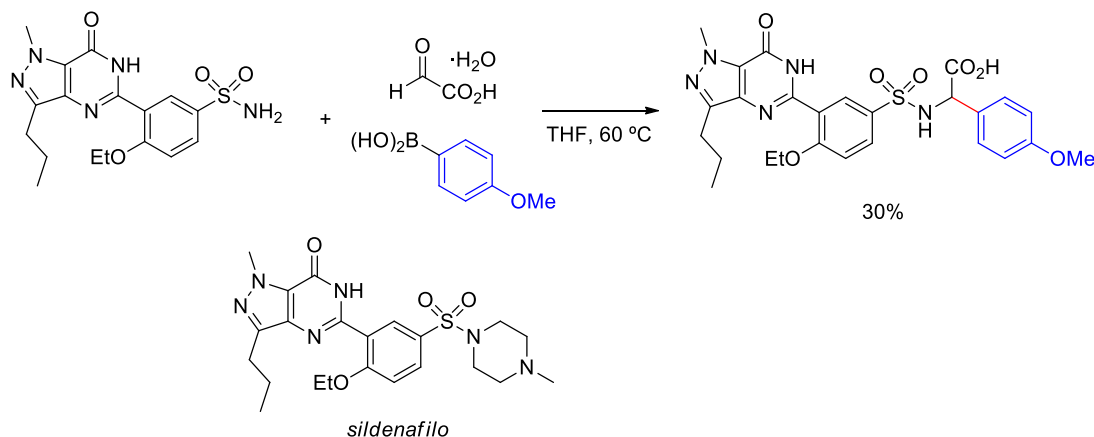
<sup>19</sup> Para revisiones recientes, véase: (a) Wu, P.; Nielsen, T. E. *Drug Discov. Today* **2018**, 29, 27-33. (b) Guerrero, C. A.; Ryder, T. R. en *The Petasis Borono-Mannich Multicomponent Reaction. Boron Reagents in Synthesis*. ACS Symp. Ser. **2016**, Capítulo 9, pp. 275-311. (c) Carboni, B.; Berrée, F. en *Science of Synthesis. Multicomponent Reactions*. Ed. Thieme. **2014**, Volumen 1, Parte 5. No pp. (d) Pyne, S. G.; Davis, A. S.; Ritthiwigrom, T.; Au, C. W. G.; Savasapun, K.; Wotherspoon, M. *Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 1215-1225. (e) Candeias, N. R.; Montalbano, F.; Cal, P. M. S. D.; Gois, P. M. P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6169-6193.

Nielsen y colaboradores,<sup>20</sup> que les permitió preparar un total de 143 compuestos con esqueletos tricíclicos o tetracíclicos generando tres o cuatro centros estereogénicos de manera estereocontrolada (Esquema 4). En este caso, la reacción de Petasis tuvo lugar empleando alilbencilamina y ácido glioxílico con distintos ácidos 2-furilborónicos. Los aductos así obtenidos fueron sometidos a una reacción de Diels-Alder intramolecular (proceso IMDAF), para dar lugar a la generación de compuestos policíclicos.



**Esquema 4.** Secuencia Petasis/Diels-Alder

Aunque el empleo de sulfonamidas como la parte amino en acoplamientos de tipo Petasis es habitual,<sup>21</sup> el uso de sulfonamidas se ha descrito por primera vez recientemente. Así, Manolikakes y colaboradores describieron la reacción entre diferentes sulfonamidas, ácido glioxílico y ácidos aril- o alquenilborónicos.<sup>22</sup> Los autores utilizaron esta metodología para preparar un análogo de sildenafil, fármaco utilizado para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar primaria (Esquema 5).



**Esquema 5.** Síntesis de un análogo de sildenafil por reacción de Petasis

En el trabajo publicado por Kaboudin en 2018, se describe por primera vez la reacción de tipo Petasis activada por iluros de azometino.<sup>23</sup> La formación de estos compuestos tuvo lugar mediante la descarboxilación del intermedio de oxazolidin-5-ona generado por condensación entre prolina y salicilaldehído (Esquema 6). Finalmente, la

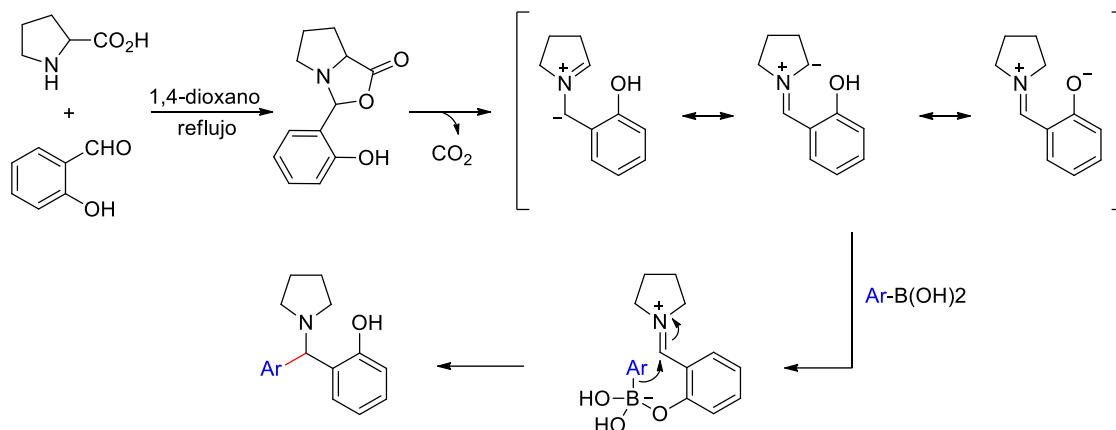
<sup>20</sup> Flagstad, T.; Azevedo, C. M. G.; Min, G.; Willaume, A.; Morgentin, R.; Nielsen, T. E.; Clausen, M. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5023-5029.

<sup>21</sup> Véase, por ejemplo: Sugiyama, S.; Imai, S.; Ishii, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24, 1069-1074.

<sup>22</sup> Diehl, A. M.; Ouadoudi, O.; Andreadou, E.; Manolikakes, G. *Synthesis* **2018**, 50, 3936-3946.

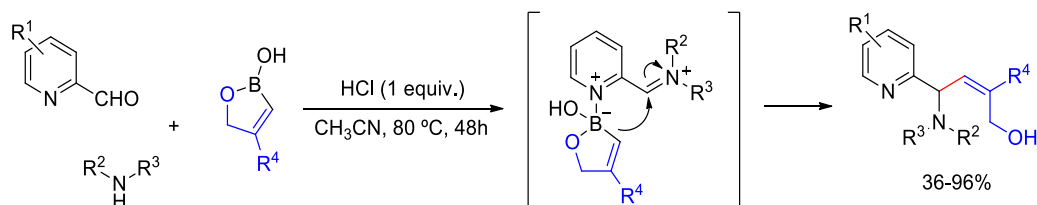
<sup>23</sup> Kaboudin, B.; Zangoeei, A.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1046-1049.

adición del resto arilo sobre el iluro de azometino condujo a la formación de alquilaminofenoles con rendimientos entre moderados y buenos (25-70%).



**Esquema 6.** Curso de reacción propuesto para la reacción de Petasis sobre iluros de azometino

El empleo de otros derivados de boro distintos de los ácidos o ésteres borónicos en reacciones de este tipo también ha sido explorado. Así por ejemplo, la reacción de Petasis empleando 1,2-oxaborol-2(5*H*)-oles ha sido recientemente descrita por Yang.<sup>24</sup> En esta ocasión, la reacción fue llevada a cabo empleando piridin-2-carbaldehído, que permite la coordinación del átomo de nitrógeno de su anillo de piridina al átomo de boro del reactivo, provocando así su activación (Esquema 7). La transformación precisó de calefacción así como de elevados tiempos de reacción, conduciendo a los productos finales con muy buenos rendimientos en algunos de los casos estudiados.



**Esquema 7.** Empleo de boroxoles en reacciones de Petasis

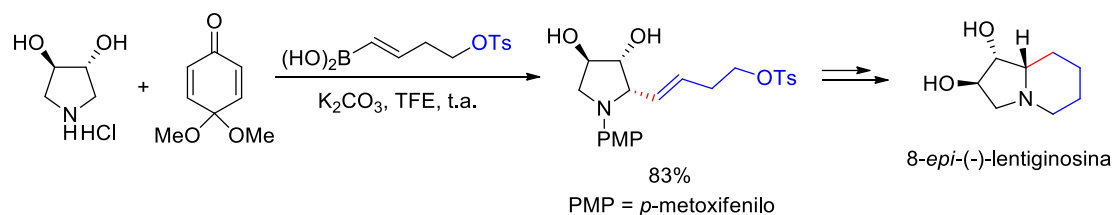
Cabe destacar la posibilidad de utilizar organotrifluoroboratos potásicos en reacciones de Petasis. Carrera los usó por primera vez en 2017 en reacciones de este tipo.<sup>25</sup> Hasta ese momento, el empleo de ácidos y ésteres borónicos requería de la presencia de un heteroátomo en alguna posición del intermedio imínico que fuera capaz de activar el átomo de boro. Dicha limitación quedó eliminada con el uso de especies de boro que no necesitan de una activación intramolecular, como es el caso de los organotrifluoroboratos potásicos.

<sup>24</sup> Ding, T.; Duan, Y.; Li, H.; Zhao, B.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2502-2505.

<sup>25</sup> Carrera, D. E. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11185-11188.

### 2.1.2. Adición a otras iminas y cationes iminio

En la reacción de Petasis, la formación del catión iminio se produce por condensación entre una amina secundaria y un aldehído. Sin embargo, este tipo de electrófilos también puede obtenerse por oxidación directa de compuestos nitrogenados. La adición de nucleófilos carbonados sobre aductos tipo Mannich generados de esta forma se encuentra muy estudiada.<sup>26</sup> El empleo de derivados de boro para tal fin también ha recibido bastante atención. En lo que se refiere a las investigaciones más actuales (2017 en adelante), Qu funcionalizó pirrolidinas mediante la adición de ácidos aril- y alquénilborónicos sobre el catión iminio generado mediante su oxidación con *p*-quinonas protegidas.<sup>27</sup> Es interesante destacar la compatibilidad existente entre el ácido borónico y el oxidante empleado, la cual permitió que la reacción pudiera llevarse a cabo en una única etapa, sin la necesidad de generación previa del catión iminio. En esta ocasión, el grupo hidroxilo en posición adyacente en el anillo de pirrolidina fue el encargado de coordinarse al boro y provocar su activación. Así, y entre otros, se pudo sintetizar de manera eficiente un intermedio en la síntesis de 8-*epi*-(-)-lentiginosina, molécula inhibidora de las enzimas  $\beta$ -glucosidasa y  $\beta$ -xilanasas, las cuales catalizan la hidrólisis de enlaces glucosídicos (Esquema 8).



**Esquema 8.** Adición de ácidos borónicos a pirrolidinas. Síntesis de 8-*epi*-(-)-lentiginosina

El empleo de perclorato de tritilo como agente oxidante permitió a Liu llevar a cabo adiciones sobre *N*-acil- y *N*-benciltetrahydroisoquinolinas usando todo tipo de organotrifluoroboratos potásicos (*sp*, *sp*<sup>2</sup> y *sp*<sup>3</sup>) de manera directa.<sup>28</sup> Sin embargo, la elevada acidez del ion tritilo (Ph<sub>3</sub>C<sup>+</sup>) y las propiedades potencialmente explosivas de las sales perclóricas condujeron a los autores hacia la búsqueda de oxidantes más suaves. Así, el empleo de TEMPO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> permitió ampliar el abanico de grupos funcionales que fueron tolerados durante la reacción.<sup>29</sup> Esta metodología se aplicó en la síntesis de la

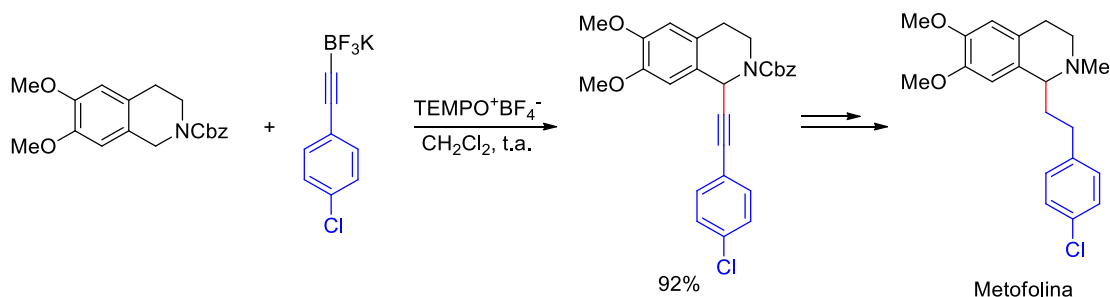
<sup>26</sup> Para revisiones recientes acerca de acoplamientos oxidativos C-C, véase: (a) Gini, A.; Brandhofer, T.; Mancheño, O. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1294-1312. (b) Cheng, M.-X.; Yang, S.-D. *Synlett* **2017**, 28, 159-174. (c) Moriyama, K. *Tetrahedron. Lett.* **2017**, *58*, 4655-4662.

<sup>27</sup> Yi, C.-B.; She, Z.-Y.; Cheng, Y.-F.; Qu, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 668-671.

<sup>28</sup> Xie, Z.; Liu, L.; Chen, W.; Zheng, H.; Xu, Q.; Yuan, H.; Lou, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3904-3908.

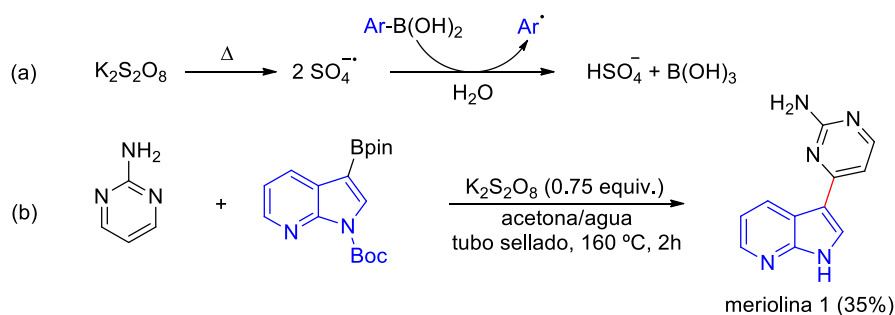
<sup>29</sup> (a) Chen, L.; Sun, C.; Feng, G.; Cao, M.; Zhao, S.-L.; Yan, J.; Wan, R.-Z.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2792-2799. (b) Sun, X.; Liu, M.; Gao, L.; Mao, Y.; Zhao, D.; Zhuang, J.; Liu, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 719-728. (c) Zheng, H.; Li, L.; Sun, B.; Gao, Y.; Song, W.; Zhao, X.; Gao, Y.; Xie, Z.; Zhang, N.; Ji, J.; Yuan, H.; Lou, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 30-38. (d) Liu, Z.; Chen, L.; Li, J.; Liu, K.; Zhao, J.; Xu, M.; Feng, L.; Wan, R.-Z.; Li, W.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7600-7606. (e) Wang, G.; Mao, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6476-6479. (f) Sun,

metofolina, un fármaco con propiedades analgésicas (Esquema 9).<sup>29a</sup> Adicionalmente, se prepararon otros cuatro análogos con esqueleto de tetrahydroisoquinolina, los cuales fueron evaluados como potenciales agentes anticancerígenos.<sup>29b</sup>



**Esquema 9.** Funcionalización de tetrahydroisoquinolinas con alquinitrfluoroboratos potásicos. Síntesis de la metofolina

También existen antecedentes en los que la reacción se lleva a cabo en versión radicalica. Concretamente, la reacción de borono-Minisci es una variante de la reacción de Minisci<sup>30</sup> (adición nucleófila radicalica de restos alquilo generados a partir de ácidos carboxílicos), donde se emplean ácidos borónicos en lugar de ácidos carboxílicos.<sup>31</sup> El anión  $S_2O_8^{2-}$  es un oxidante versátil que puede descomponerse por calefacción generando radicales sulfato. En presencia de ácidos arilborónicos, los radicales sulfato pueden generar radicales arilo que son capaces de adicionarse directamente sobre carbonos imínicos (Esquema 10a). De esta forma Singh utilizó  $K_2S_2O_8$  para llevar a cabo la (hetero)arilación de diversos heterociclos nitrogenados,<sup>32</sup> y aplicó esta metodología para sintetizar la meriolina 1, un potente inhibidor de enzimas quinasas dependientes de ciclinas (CDK), las cuales son importantes por su papel regulador en el correcto desarrollo del ciclo celular (Esquema 10b).



**Esquema 10.** Síntesis de meriolina 1

Y.; Wang, G.; Chen, Y.; Liu, C.; Cai, M.; Zhu, R.; Huang, H.; Li, W.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9431-9438.

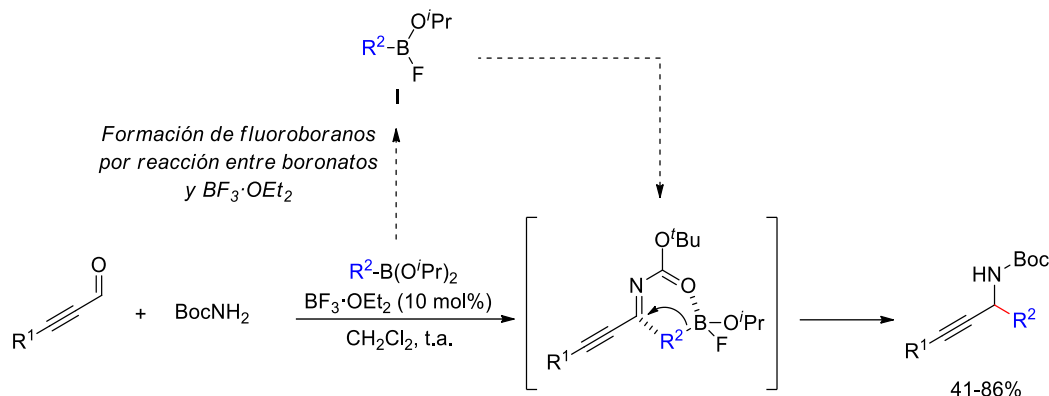
<sup>30</sup> (a) Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinumo, M. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3575-3579. Adicionalmente para revisiones, véase: (b) Sun, A. C.; McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. J. *Synthesis* **2019**, *51*, 1063-1072. (c) Duncton, M. A. J. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135-1161.

<sup>31</sup> Seiple, I. B.; Su, Shun, Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194-13196.

<sup>32</sup> Thatikonda, T.; Singh, U.; Ambala, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, P. P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4312-4320.

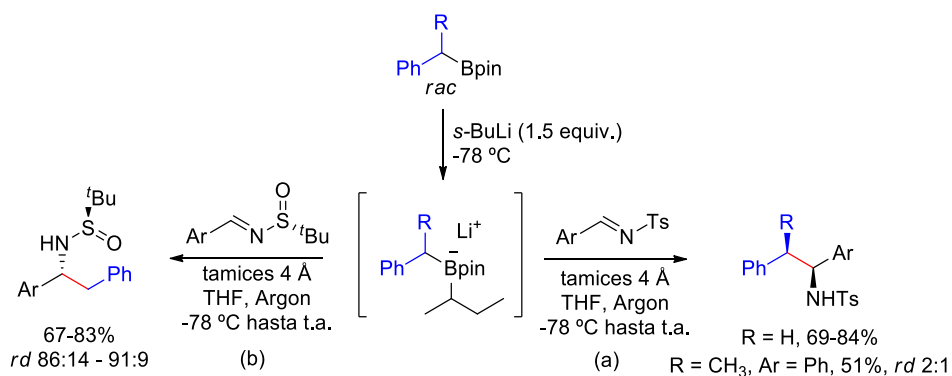


Kano y Maruoka adicionaron alquenil-, alquinil- y alilboronatos a diferentes iminas bajo activación de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Esquema 11).<sup>33</sup> En esta ocasión, el  $\text{BF}_3$  tuvo dos funciones. Por un lado, promover la formación de la imina, la cual fue generada *in situ* por reacción entre el correspondiente aldehído y  $\text{BocNH}_2$ . Por otro lado, también tuvo como objetivo activar el boronato mediante la formación de fluoroboranos (**I**), donde la acidez de Lewis se vio incrementada con respecto al éster borónico inicial debido al efecto electroceptor del átomo de flúor. De esta forma, los fluoroboranos pueden coordinarse con centros básicos (como el nitrógeno o el oxígeno de la amida) más fácilmente favoreciendo así la transferencia del fragmento carbonado.



**Esquema 11.** Adición de boronatos a iminas

Por su parte, Barker adicionó boronatos bencílicos a distintas iminas en su contribución de 2019.<sup>34</sup> Los autores utilizaron *s*-BuLi para activar los boronatos mediante la formación de *sec*-butilboratos de litio, siendo estos últimos los encargados de llevar a cabo la adición del fragmento carbonado (Esquema 12).



**Esquema 12.** Adición de boronatos a iminas

Así, el empleo de *N*-tosiliminas condujo a la obtención de nuevas bencilaminas con buenos rendimientos (Esquema 12a). Sin embargo, cuando el boronato empleado dispuso de un grupo metilo en posición bencílica, la reacción transcurrió con baja diastereoselectividad (*rd* = 2:1). Por otro lado, el empleo de (*R*)-*N*-*terc*-butilsulfinil

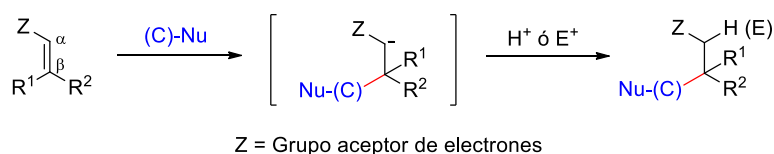
<sup>33</sup> Yasumoto, K.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3214-3217.

<sup>34</sup> (a) Hollerbach, M. R.; Hayes, J. C.; Barker, T. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1646-1648. (b) Hollerbach, M. R.; Barker, T. J. *Organometallics* **2018**, *37*, 1425-1427.

iminas también condujo a la obtención de nuevas bencilaminas con buenas relaciones diastereoméricas (Esquema 12b).

## 2.2. REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA

Las reacciones de adición conjugada, también denominadas adiciones 1,4 o tipo Michael, que consisten en la adición de nucleófilos carbonados sobre alquenos electrodeficientes, constituyen uno de los métodos sintéticos más relevantes para la formación de enlaces C-C.<sup>35</sup> La transformación se caracteriza por la formación de un nuevo enlace C-C a través del ataque por parte de un nucleófilo carbonado sobre el carbono  $\beta$  de un alqueno electrodeficiente. La consecuencia directa de la adición se ve reflejada en el cambio de hibridación que experimenta el carbono olefínico que sufre el ataque (de  $sp^2$  a  $sp^3$ ), al mismo tiempo que se genera un carbanión que resulta estabilizado gracias al grupo funcional Z que convertía al alqueno inicial en electrodeficiente. El grupo Z consiste en un aceptor de electrones que ayuda a estabilizar el intermedio formado al nutrirse de la carga negativa formada durante la adición. Por último, la carga negativa puede neutralizarse mediante un proceso de protonación o verse capturada por un electrófilo presente en el medio de reacción, en los denominados procesos tándem, originando así el producto de alquilación final (Esquema 13).<sup>36</sup>



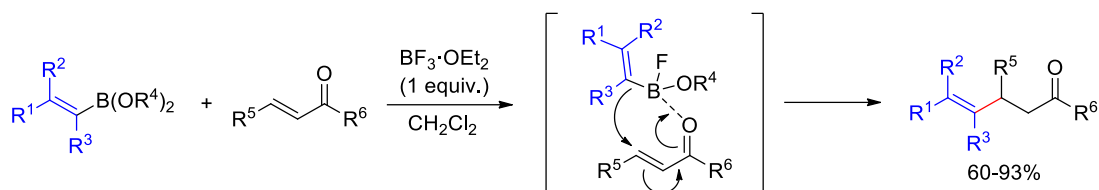
**Esquema 13.** Adición conjugada de nucleófilos carbonados

La adición conjugada de ácidos aril- y alquenilborónicos sobre compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por metales de transición (reacción de Hayashi-Miyaura) se encuentra ampliamente investigada, especialmente mediante el empleo de catálisis de Rh(I), Ir(I) y Pd(II).<sup>15</sup> Sin embargo, esta transformación en ausencia de metales de transición también ha sido muy estudiada.

<sup>35</sup> Para revisiones, véase: (a) Mase, N. en *Water in Organic Synthesis. Science of Synthesis*. Kobayashi, S., Ed., Thieme, **2012**, Capítulo 3, pp. 155-210. (b) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7295-7306. (c) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. en *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH, **2009**, Capítulo 12, pp. 389-429. (d) Thaler, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 645-648. (e) erphagnon, T.; Pizzuti, G. M.; Minnaard, A. J.; Feringa, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1039-1075. (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*. Tetrahedron Organic Chemistry Series, No. 9. Pergamon, **1992**. (b) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771-806. (c) Schnalz, H.-G. "Asymmetric Nucleophilic Addition to Electron Deficient Alkenes" Trost, B. M., Fleming, I., Ed., Pergamon, **1991**, Vol. 4, Capítulo 1.5.

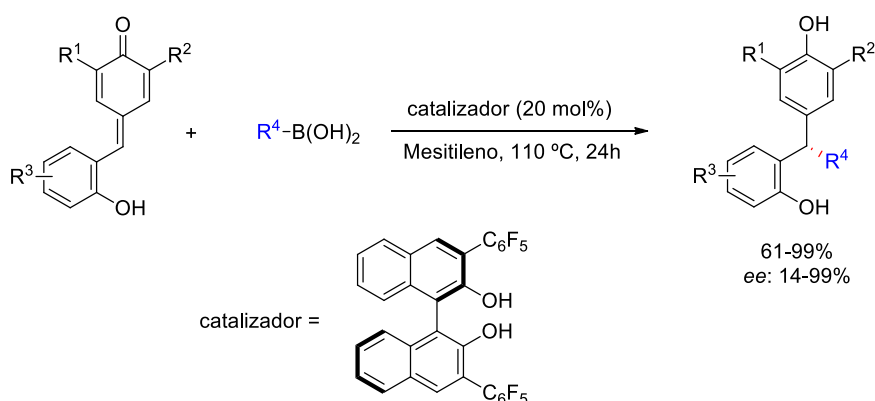
<sup>36</sup> Para revisiones, véase: (a) Kataoka, T.; Watanabe, S.-I. *Heterocycles* **2011**, 83, 447-489. (b) Nugent, W. A.; Hobbs, F. W. Jr. *Org. Synth.* **1988**, 66, 52-59. (c) Boeckman, R. K. Jr.; Blum, D. M.; Ganem, B. *Org. Synth.* **1978**, 58, 152-157.

Suzuki y colaboradores fueron los primeros en estudiar la adición conjugada de ácidos borónicos en ausencia de metal de transición.<sup>37</sup> Los autores describieron la adición de ésteres alquenilborónicos a cetonas acíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas bajo la activación de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . De esta forma se tuvo acceso a una serie de cetonas  $\gamma,\delta$ -insaturadas con buenos rendimientos (Esquema 14).



**Esquema 14.** Adición conjugada de ésteres borónicos activada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Desde entonces, se han desarrollado múltiples investigaciones destinadas a ampliar el rango de aplicabilidad de este proceso, incluyendo el control de la estereoquímica.<sup>38</sup> Entre las más recientes se encuentra la desarrollada por el grupo de Lu, donde se describe la adición enantioselectiva de ácidos borónicos sobre metilén-*p*-quinonas (conocidas en la bibliografía como *p*-QMs, *p*-Quinone Methides) catalizada por derivados de binaftol (Esquema 15).<sup>39</sup> Mediante el empleo de diferentes ácidos (hetero)aril borónicos, los autores fueron capaces de obtener una gran variedad de triarilmetanos de manera estereocontrolada. De entre los múltiples catalizadores quirales ensayados (entre los que se encuentran derivados de binaftol así como ácido tartárico o su éster etílico), el que mejores resultados aportó fue el 3,3'-( $\text{C}_6\text{F}_5$ )<sub>2</sub>-BINOL. Así, a través de la activación del ácido borónico en forma del correspondiente éster de binaftilo (véase Figura 7, página 76), se consiguieron alcanzar en algunos casos rendimientos y excesos enantioméricos excelentes.



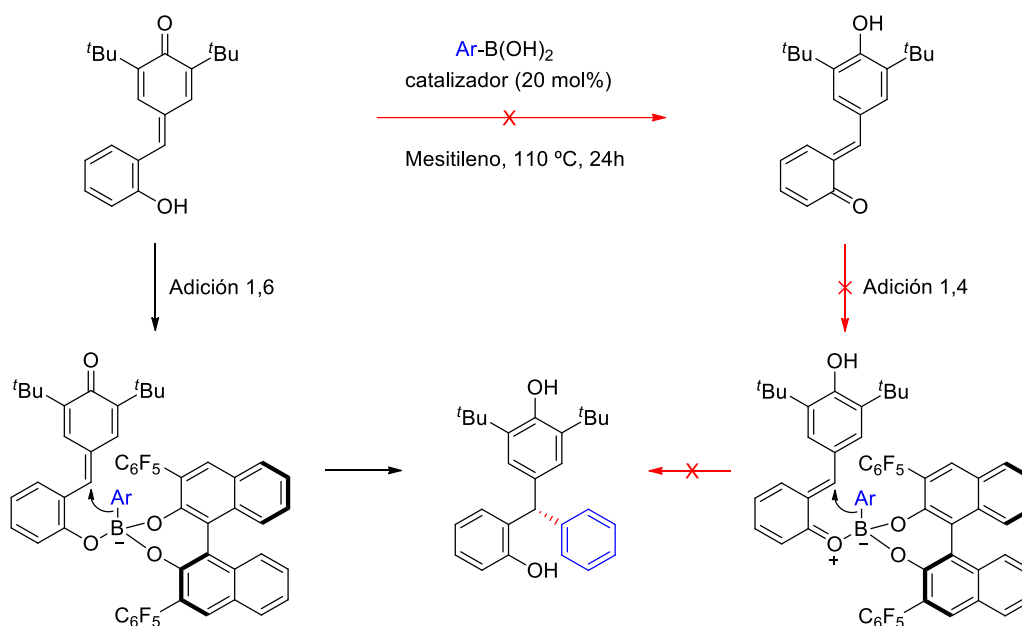
**Esquema 15.** Adición 1,6 de ácidos borónicos sobre metilén-*p*-quinonas

<sup>37</sup> Ham, S.; Hyua, S.; Aoyama, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 247-250.

<sup>38</sup> (a) Nguyen, T. N.; May, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1535-1544. (b) May, J. A.; Nguyen, T. S.; Nguyen, T. N.; Le, P. Q.; Chen, P.-A.; Vallakati, R. *Synthesis* **2017**, 28, 2093-2109. (c) Sánchez-Sancho, F.; Csáký, A. G. *Synthesis* **2016**, 48, 2165-2177. (d) Roscales, S.; Csáký, A. G. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 8215-8225.

<sup>39</sup> Huang, G.-B.; Huang, W.-H.; Guo, J.; Xu, D.-L.; Qu, X.-C.; Zhai, P.-H.; Zheng, X.-H.; Weng, J.; Lu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1241-1246.

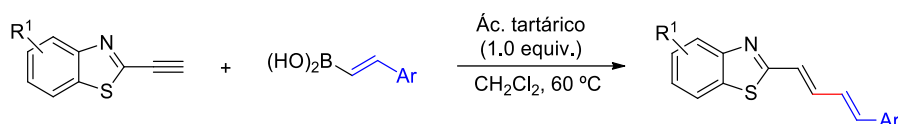
La necesidad de disponer de un grupo OH libre en la posición *orto* del anillo aromático presente en las metilén-*p*-quinonas empleadas fue primordial para el éxito del proceso. Así, cuando la reacción se ensayó sobre *p*-QMs donde el grupo OH había sido suprimido, bien sustituido por un grupo metoxilo o cambiado a las posiciones *meta* o *para* del anillo aromático, únicamente se obtuvieron trazas del producto de adición 1,6. Estos resultados sugieren que únicamente el grupo OH en posición *orto* es capaz de situar al fragmento carbonado en la posición adecuada (mediante coordinación con el átomo de boro del binaftol-boronato generado) para que la adición conjugada 1,6 pueda tener lugar. Por otro lado, las condiciones de reacción empleadas podrían originar la transformación de las metilén-*p*-quinonas en metilén-*o*-quinonas (*o*-QMs), lo que supondría que los productos finales podrían formarse bien mediante una adición 1,6 sobre los *p*-QMs, o bien mediante una adición 1,4 sobre las *o*-QMs generadas en el medio de reacción (Esquema 16). Por este motivo, los autores decidieron emplear directamente las condiciones optimizadas sobre un análogo *o*-QM. En este caso, el resultado fue diferente al obtenido al ensayar la reacción sobre el correspondiente *p*-QM, obteniéndose una mezcla que resultó inseparable. Este resultado permitió concluir que las metilén-*p*-quinonas se transforman fácilmente en las correspondientes *o*-QMs, y se pudo confirmar afirmar la formación del producto final a través de una adición 1,6.



**Esquema 16.** Adición 1,6 vs adición 1,4

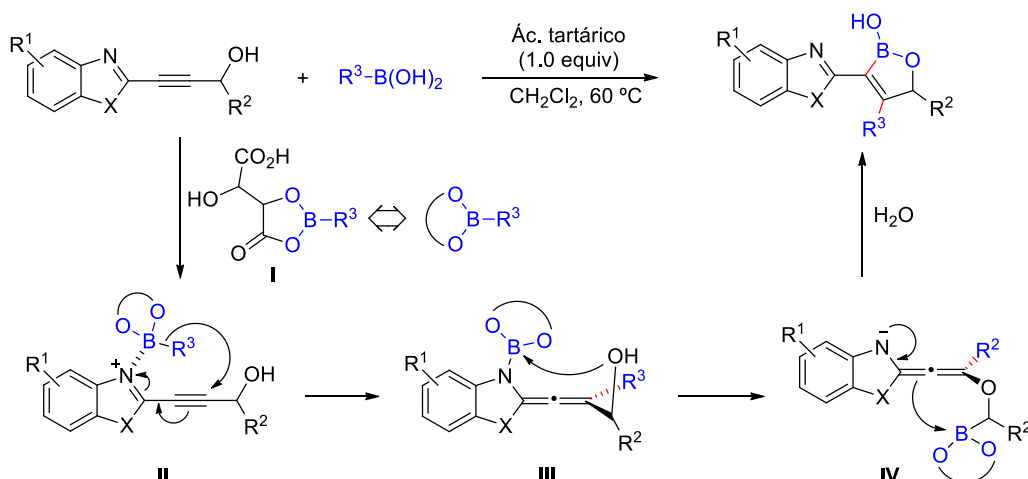
Recientemente, nuestro grupo de investigación ha empleado ácido tartárico para activar la adición de ácidos arilvinilborónicos a alquinos terminales localizados en la posición 2 de un anillo de benzotiazol (Esquema 17).<sup>40</sup> De esta forma, se sintetizaron dienos conjugados con buenos rendimientos (59-65%).

<sup>40</sup> Roscales, S.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1605-1608.



**Esquema 17.** Adición de ácidos borónicos a alquinos terminales

Sin embargo, el empleo de alcoholes propargílicos en lugar de alquinos terminales se tradujo en una reacción de *anti*-carbaboración-1,2. A través de esta metodología, se tuvo acceso a una amplia variedad de boroxoles con buenos rendimientos (50-77%) de manera regio- y estereoselectiva (Esquema 18).

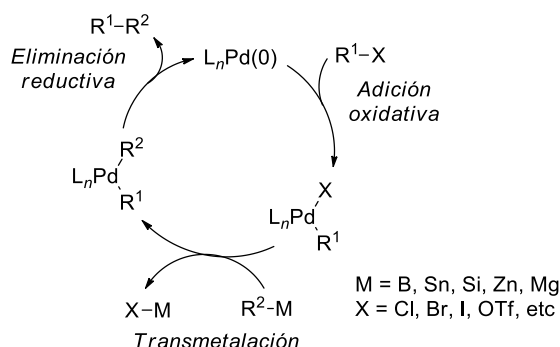


**Esquema 18.** Formación de boroxoles por reacción de carbaboración

El curso de reacción propuesto para explicar estos resultados comienza con la formación del compuesto de boro **I** por reacción del ácido tartárico con el correspondiente ácido borónico. La mayor electrofilia del átomo de boro en esta especie facilita la coordinación con el átomo de nitrógeno del heterociclo. Como consecuencia, la especie de boro se activa y adicionalmente, se incrementa el carácter electrodeficiente del anillo heterocíclico. A partir de este intermedio (**II**) tiene lugar una migración del fragmento carbonado del borato sobre el triple enlace. Debido a la presencia del heterociclo electrodeficiente, el ataque se produce regioselectivamente sobre el carbono  $\beta$  del alquino. La migración del fragmento borado del nitrógeno al oxígeno da lugar a la formación de un intermedio de tipo alenamina (**IV**), que actúa como nucleófilo permitiendo la formación de enlace entre el carbono *sp* alénico y el átomo de boro. Es en esta última etapa en la que se produce la formación estereoselectiva del nuevo carbono  $sp^2$ , de manera que el boro y el grupo hidroxilo quedan dispuestos del mismo lado del alqueno (*cis*), dando lugar la formación del anillo de boroxol tras hidrólisis final.

## 2.3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO TIPO SUZUKI

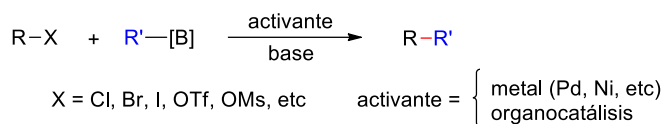
Desde que se publicara por primera vez en 1979,<sup>41</sup> la reacción de Suzuki entre ácidos borónicos y haluros o triflatos orgánicos ha ido convirtiéndose en una de las reacciones de acoplamiento cruzado más importantes en síntesis. En su versión más clásica, la reacción requiere cantidades catalíticas de Pd(0) a través de un ciclo (simplificado) como el representado en la Figura 4.



**Figura 4.** Ciclo catalítico en una reacción de acoplamiento con paladio

La transformación comienza con la adición oxidativa del haluro o triflato orgánico sobre el complejo de paladio(0) que conduce a la formación de un intermedio de paladio(II). Seguidamente tiene lugar la transmetalación con el ácido borónico, seguida eliminación reductiva para generar el producto de acoplamiento. La presencia de una base acelera la etapa de transmetalación al activar el átomo de boro del ácido borónico. En este caso, es la interacción con la base la que genera la aparición de un átomo de boro  $sp^3$  cargado negativamente cuya tendencia a transmetalarse se encuentra incrementada.

Sin embargo, el precio del paladio ha provocado que la tendencia en torno a este tipo de reacciones se encamine hacia el empleo de otros metales más baratos y, sobre todo, hacia el desarrollo de métodos sintéticos que permitan llevar a cabo estas transformaciones en ausencia de los mismos (Esquema 19).<sup>42</sup>



**Esquema 19.** Reacción de acoplamiento con compuestos de boro

En este último caso, al carecer de metal, la reacción no transcurre a través del ciclo catalítico mencionado anteriormente. Por lo tanto, el ácido borónico no experimenta una reacción de transmetalación, sino que tiende a adicionar el fragmento carbonado directamente sobre las especies electrófilas. Igual que ocurría en la versión con metal de

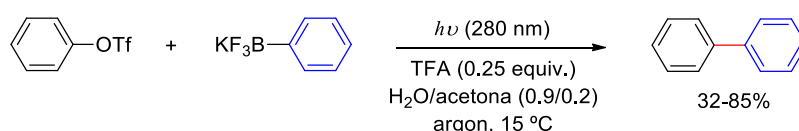
<sup>41</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

<sup>42</sup> Para revisiones acerca de acoplamientos sin metal de transición, véase: (a) Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219-9280. (b) Zhu, C.; Flack, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2395-2410.

transición, la adición de una base o de algún otro aditivo en este tipo de reacciones resulta imprescindible para conseguir la activación de los ácidos o ésteres borónicos. De esta forma, mediante la formación de especies de boro tetravalentes cargadas negativamente, la transferencia del fragmento carbonado a las especies electrófilas se encuentra más favorecida.

En 2003, Leadbeater y Marco publicaron la primera reacción de Suzuki en ausencia de metal de transición.<sup>43</sup> El acoplamiento tuvo lugar entre ácidos arilborónicos y bromuros de arilo, en agua y bajo irradiación de microondas a 150 °C. Aunque la reacción tuvo lugar sin adicionar paladio expresamente, más adelante los autores descubrieron que en realidad, una mínima cantidad de paladio (50 ppb) se encontraba presente como contaminante en el carbonato sódico que utilizaban como base, pudiendo ser esta pequeña cantidad de paladio suficiente para catalizar el acoplamiento a través del mecanismo tradicional.

Desde entonces, la reacción de Suzuki en ausencia de metal de transición ha sido ampliamente estudiada y revisada.<sup>42</sup> Entre los trabajos más recientes (2015 en adelante) destaca el desarrollado por Li y colaboradores, los cuales estudiaron el acoplamiento cruzado entre triflatos de arilo y ariltrifluoroboratos potásicos (Esquema 20).<sup>44</sup> La reacción tuvo lugar sin necesidad de activantes aunque la presencia de luz resultó imprescindible. El empleo de acetona también resultó esencial como oxidante. Según los autores, la luz fue capaz de excitar tanto a la acetona como al triflato de arilo a sus respectivos estados triplete. Seguidamente, estas dos especies pudieron interaccionar mediante un mecanismo de tipo SET, originando la aparición de un catión radical arilo que rápidamente reaccionaría con el ariltrifluoroborato potásico dando lugar al producto de acoplamiento.



#### Esquema 20. Acoplamiento cruzado entre ariltriflatos y ariltrifluoroboratos potásicos

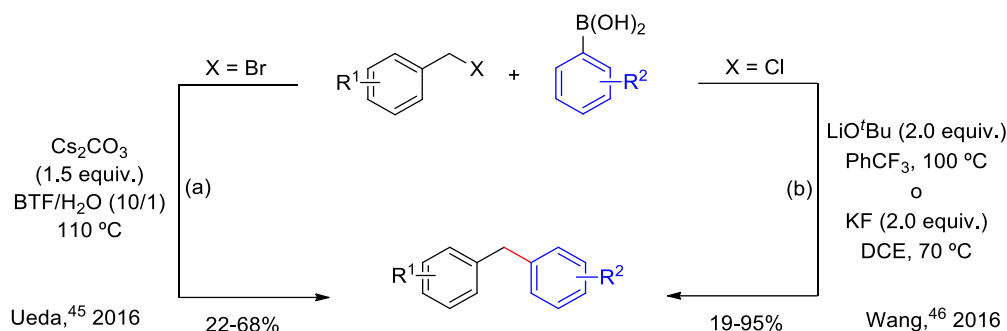
Ueda y colaboradores estudiaron el acoplamiento entre ácidos borónicos y haluros de bencilo empelando  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como activante del proceso, lo cual permitió el acceso a varios diarilmetanos con rendimientos comprendidos entre 22 y 68% (Esquema 21a).<sup>45</sup> De manera similar, Wang hizo uso de bases como  $t\text{BuOLi}$  o  $\text{KF}$  para obtener el mismo

<sup>43</sup> (a) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Sangi, M. S.; Williams, V. A.; Granados, P.; Singer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 161-168. (b) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5660-5667. (c) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1407-1409.

<sup>44</sup> Liu, W.; Li, J.; Querard, P.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6755-6764.

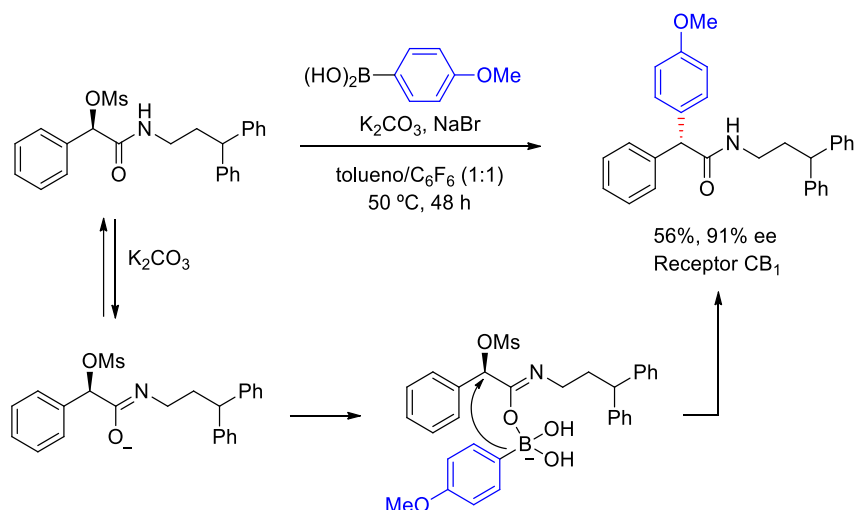
<sup>45</sup> Ueda, M.; Nakakoji, D.; Kuwahara, Y.; Nishimura, K.; Ryu, I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4142-4144.

tipo de compuestos con rendimientos que llegaron a ser muy buenos en algunos casos (Esquema 21b).<sup>46</sup>



**Esquema 21.** Acoplamiento cruzado entre haluros de bencilo y ácidos borónicos

Tang ha centrado sus estudios en el acoplamiento estereoespecífico entre mesilatos quirales y ácidos alquenil- o arilborónicos.<sup>47</sup> En su contribución de 2018, los autores emplearon esta metodología para sintetizar fácilmente varios productos de interés, entre los que se encuentra un ligando receptor cannabinoide de tipo 1 (Esquema 22). La presencia del grupo amida en posición contigua al carbono que sufre la sustitución fue imprescindible. En esta ocasión, el papel de la base no se centró en activar directamente al ácido borónico, sino que según los autores, su función consistió en desprotonar el NH del grupo amida. De esta forma, es el anión resultante el que se unió por el oxígeno al átomo de boro del ácido borónico provocando su activación en forma del correspondiente compuesto tipo “ato”. Finalmente, la migración del resto arilo provocó la sustitución del grupo mesilato de manera intramolecular mediante un mecanismo tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  con inversión de la configuración.



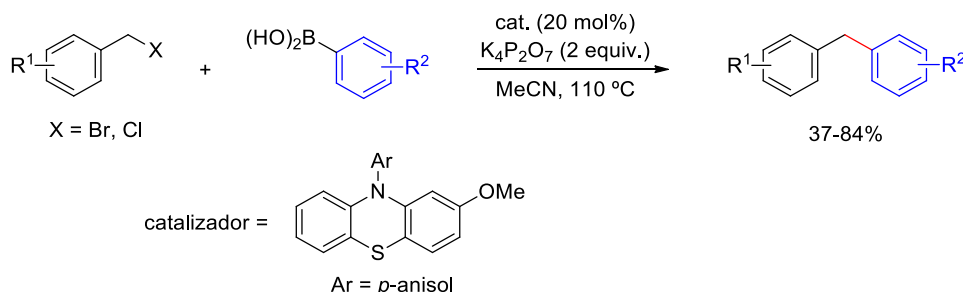
**Esquema 22.** Acoplamiento cruzado entre mesilatos quirales y ácidos borónicos.  
Síntesis de un receptor  $\text{CB}_1$

<sup>46</sup> Wu, G.; Xu, S.; Deng, Y.; Wu, C.; Zhao, X.; Ji, W.; Zhang, Y.; Wang, J. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 8022-8030.

<sup>47</sup> (a) Tian, D.; Li, C.; Gu, G.; Peng, H.; Zhang, X.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 7176-7180. (b) Li, C.; Zhang, Y.; Sun, Q.; Gu, T.; Peng, H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10774-10777.

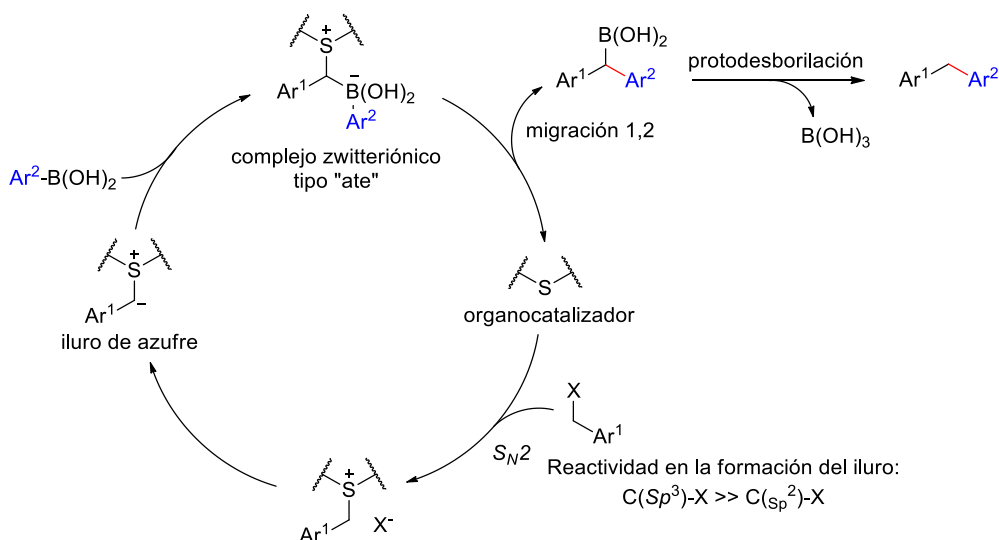


Por su parte, Huang fue capaz de realizar el acoplamiento selectivamente sobre haluros  $sp^3$  bencílicos en presencia de otros electrófilos  $sp^2$  (Esquema 23).<sup>48</sup> Los autores llegaron a ensayar hasta 20 catalizadores diferentes (con un átomo de azufre en su estructura como denominador común) para finalmente obtener un total de 60 diarilmetanos diferentes con rendimientos entre aceptables y buenos.



**Esquema 23.** Acoplamiento cruzado entre ácidos arilborónicos y haluros de bencilo

Sin embargo, el principal atractivo de esta investigación reside en la selectividad con la que se produce el acoplamiento cruzado cuando el haluro de bencilo posee centros electrófilos  $sp^2$  adicionales, como por ejemplo, haluros de arilo. En base al ciclo organocatalítico que los autores proponen (Esquema 24), la sustitución bencílica se ve favorecida como consecuencia de una reacción  $S_N2$  entre el catalizador de azufre y el haluro de bencilo (favorecida para  $C(sp^3)$ -X frente a  $C(sp^2)$ -X).



**Esquema 24.** Ciclo organocatalítico propuesto para el acoplamiento cruzado

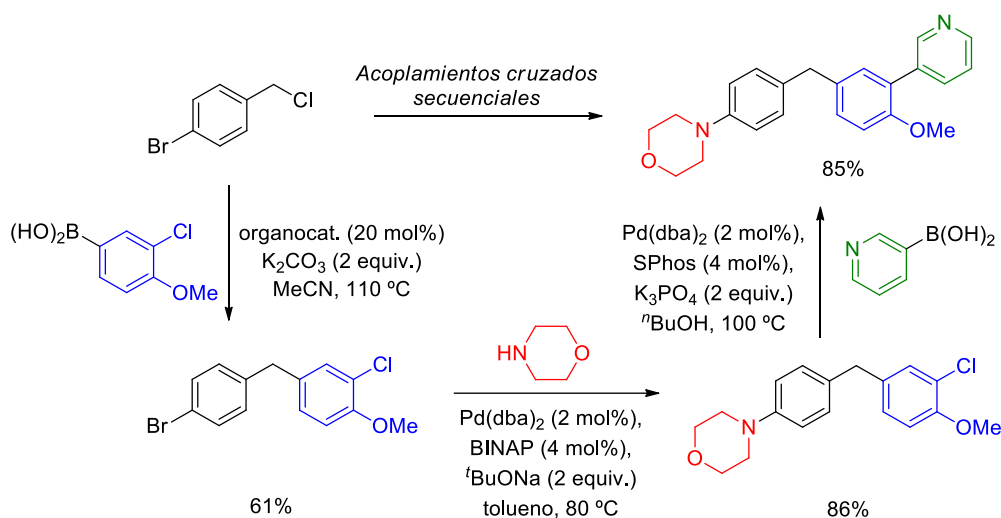
A partir de esta etapa, se originaría un iluro de azufre que podría coordinarse fácilmente al átomo de boro del ácido borónico activándolo en forma de complejo zwitteriónico tipo "ato". La migración 1,2 del resto carbonado del ácido borónico<sup>49</sup>

<sup>48</sup> He, Z.; Song, F.; Sun, H.; Huang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2693-2699.

<sup>49</sup> Véase, por ejemplo: (a) Armstrong, R. J.; García-Ruiz, C.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 786-790. (b) Wang, Y.; Noble, A.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 786-790.

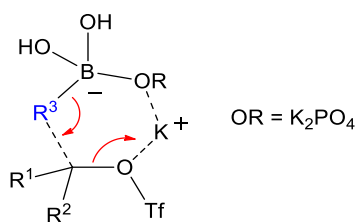
conduciría a la formación del enlace C-C con recuperación del catalizador. Por último, la protodesborilación *in situ* del ácido alquilborónico generado daría lugar a la formación del producto de acoplamiento.

La posibilidad de controlar la regioquímica del acoplamiento en favor de haluros de alquilo o arilo en función de las condiciones de reacción supone una gran ventaja en la síntesis modular de arilmetanos asimétricos a través de una técnica secuencial de acoplamientos cruzados catalizados o no por metales de transición (Esquema 25).



**Esquema 25.** Secuencia quimioselectiva de reacciones de acoplamiento cruzado

Sin embargo, aunque el acoplamiento tuvo lugar de manera satisfactoria, fue necesario disponer de electrófilos suficientemente reactivos, como haluros de alilo o bencilo. Esta limitación fue solventada por Hammond y Xu, que consiguieron realizar el acoplamiento cruzado entre ácidos alquenilborónicos y haluros de alquilo no activados.<sup>50</sup> En esta ocasión, los autores eligieron  $K_3PO_4$  como base para facilitar la reacción, la cual permitió activar el ácido borónico mediante la formación de un nuevo compuesto de boro tetravalente (Figura 5).



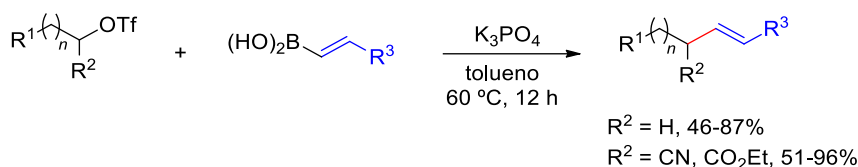
**Figura 5.** Estado de transición presente durante la sustitución

Así, bajo la presencia de la base y el grupo saliente adecuado, los autores consiguieron acoplar con buenos rendimientos (46-81%) distintos ácidos alquenilborónicos con triflatos alquílicos primarios no activados (Esquema 26). Los

*Chem Int. Ed.* **2016**, 55, 4270-4274. (c) Watson, C. G.; Balanta, A.; Elford, T. G.; Essafi, S.; Harvey, J. N.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17370-17373.

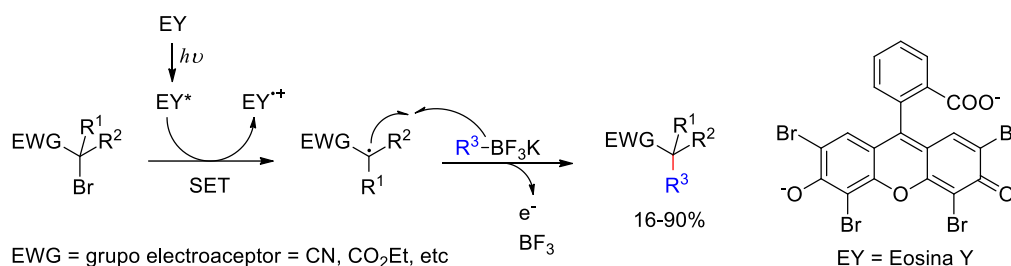
<sup>50</sup> Liu, S.; Zeng, X.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3667-3671.

rendimientos aumentaron considerablemente cuando la reacción se ensayó sobre triflatos secundarios que presentaban un grupo aceptor de electrones (-CN, -CO<sub>2</sub>Et) en posición geminal. Sin embargo, en estos casos no hubo control sobre el centro estereogénico formado durante el acoplamiento y el producto final se obtuvo como racemato.



**Esquema 26.** Acoplamiento cruzado entre ácidos alquenilborónicos y triflatos no activados

Leonori publicó en 2017 la adición radicalica de alil- y viniltrifluoroboratos potásicos sobre bromuros de alquilo (Esquema 27).<sup>51</sup> La reacción se llevó a cabo en presencia de luz y empleando eosina Y como catalizador fotoredox. La eosina Y es un compuesto fotoiniciador que rápidamente resulta excitado en presencia de luz. En su estado excitado, es capaz de transformar al bromuro de alquilo en un radical alquilo mediante un proceso SET. Sobre el mencionado radical, tuvo lugar la adición del organotrifluoroborato potásico originando la aparición del producto de acoplamiento.



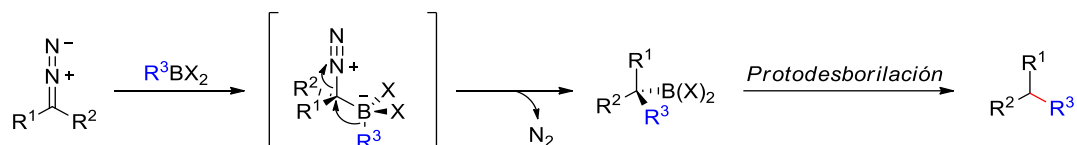
**Esquema 27.** Acoplamiento cruzado entre organotrifluoroboratos potásicos y bromuros de alquilo

## 2.4. REACCIONES CON COMPUESTOS $\alpha$ -DIAZOCARBONÍLICOS Y TOSILHIDRAZONAS

Los diazocompuestos poseen carácter carbénico, con un átomo de carbono con propiedades nucleófilas y electrófilas simultáneamente. Debido a su carácter nucleófilo, el átomo de carbono puede unirse al átomo de boro del ácido borónico, activándolo mediante la formación de un borato. Como consecuencia, el sustituyente carbonado del átomo de boro puede migrar hacia dicho carbono (migración-1,2) a la vez que se produce la eliminación de una molécula de nitrógeno. Se produce así la formación de un

<sup>51</sup> Reina, D. F.; Ruffoni, A.; Al-Faiyz, Y. S. S.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4126-4130.

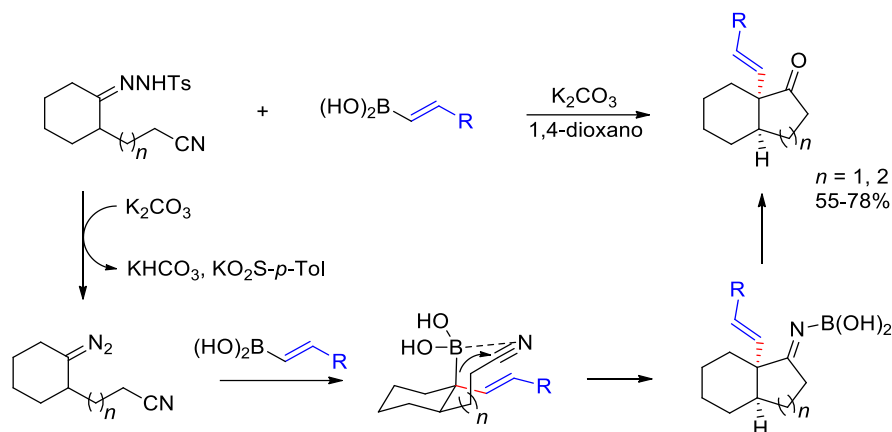
nuevo enlace C-C a través de un proceso que puede ser considerado como una inserción formal de carbeno en el enlace B-C del reactivo de boro (Esquema 28).



**Esquema 28.** Reacción de diazocompuestos con derivados de boro

La primera reacción entre un derivado de boro y un diazocompuesto fue publicada en 1968,<sup>52</sup> cuando Hooz y colaboradores describieron la síntesis de nuevas cetonas a través del acoplamiento entre trialquilboranos y diazoacetona. Desde entonces, las investigaciones basadas en el empleo de derivados de boro para formar enlaces C-C con diazocompuestos (a menudo generados *in situ*) han sido abundantes. Este tipo de reacciones han sido revisadas recientemente.<sup>53</sup>

Valdés ha estudiado extensivamente las reacciones entre ácidos borónicos y *N*-tosilhidrazonas en ausencia de metal de transición.<sup>54</sup> En una de sus últimas contribuciones, se describe un proceso de tipo dominó en el que el intermedio resultante evoluciona por reacción intramolecular con un grupo ciano, dando lugar a la formación de nuevos compuestos bicíclicos de manera esterocontrolada (Esquema 29).<sup>55</sup>



**Esquema 29.** Curso de reacción propuesto para la adición y formación de los biciclos

La etapa clave se basa en el ataque nucleófilo que experimenta el grupo ciano por parte del ácido alilborónico intermedio, que transcurre con retención de la configuración. Esta ciclación debe tener lugar antes de que se produzca la protodesborilación, motivo por el cual los autores emplearon en la mayoría de sus ensayos ácidos alquénilborónicos y no ácidos aril- o arilvinilborónicos, para los cuales

<sup>52</sup> Hooz, J.; Linke, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5936-5937.

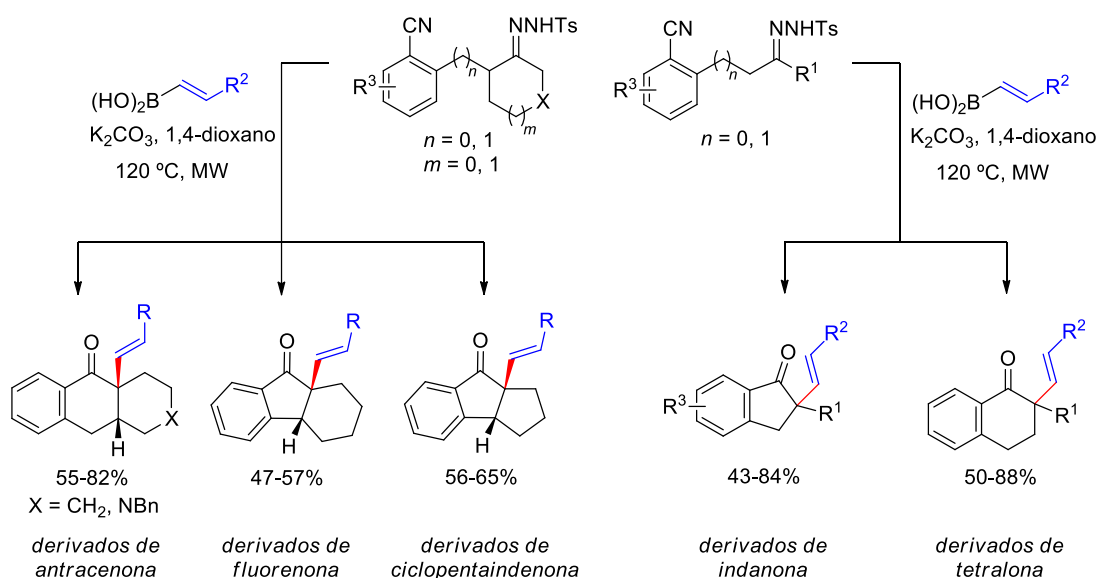
<sup>53</sup> (a) Arunprasath, D.; Bala, B. D.; Sekar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1172-1207. (b) Wang, J. *Pure Appl. Chem.* **2018**, 90, 617-623. (c) Wang, H.; Deng, Y.-H.; Shao, Z. *Synthesis* **2018**, 50, 2281-2306.

<sup>54</sup> Paraja, M.; Plaza, M.; Valdés, C. *Synlett* **2017**, 28, 2373-2389 y referencias citadas.

<sup>55</sup> Plaza, M.; Valdés, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12061-12064.

la etapa competitiva de protodesborilación resultó favorecida.<sup>56</sup> Por último, la hidrólisis del producto resultante condujo al biciclo final, cuya estructura (decalinona o ciclopentanona bicíclica) depende de la longitud inicial de la cadena cianoalquímica.

Análogamente, la presencia de un anillo aromático en la estructura de la ciano *N*-tosilhidrazona de partida permitió el acceso a una amplia variedad de cetonas benzofusionadas  $\beta,\gamma$ -insaturadas.<sup>57</sup> La utilización de *N*-tosilhidrazonas acíclicas condujo a la obtención de indanonas- y tetralonas-2-sustituídas (43-88%) mientras que los precursores cíclicos proporcionaron derivados de fluorenona, ciclopentaindenona y antracenona (47-82%) también con funcionalización en la posición contigua al grupo carbonilo (Esquema 30).



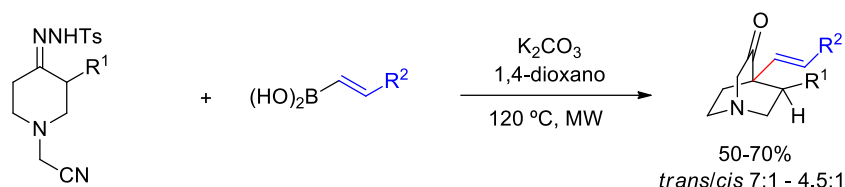
**Esquema 30.** Formación de biciclos benzofusionados por adición de ácidos borónicos a *N*-tosilhidrazonas

También se pudieron sintetizar quinuclidinonas por aplicación del mencionado proceso dominó sobre las *N*-tosilhidrazonas presentes en la posición 4 de anillos de *N*-cianometilpiperidina (Esquema 31).<sup>58</sup> De este modo, se pudieron obtener diferentes 1-aza[2.2.2]biciclos a través de una ciclación transanular en la que la estereoselectividad en torno a la formación del centro cuaternario formado fue alta aunque no total. Así, la presencia de sustituyentes en posición  $\alpha$  condujo a la formación de los dos posibles diastereómeros en proporciones que dependían del resto carbonado del ácido borónico empleado. La disposición preferente en todas ellas fue la que dispuso el fragmento introducido y del sustituyente en  $\alpha$  en posición relativa *trans*.

<sup>56</sup> (a) Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6253-6257. (b) Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5953-5957.

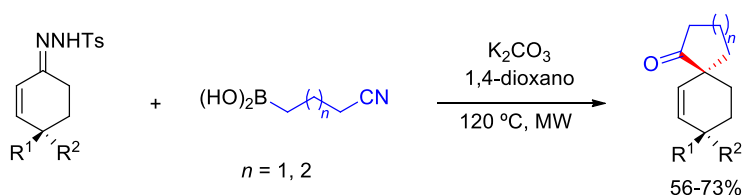
<sup>57</sup> Plaza, M.; Paraja, M.; Florentino, L.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 632-635.

<sup>58</sup> Plaza, M.; Parisotto, S.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14836-14843.



**Esquema 31.** Formación de quinuclidinonas por adición de ácidos borónicos a *N*-tosilhidrazonas

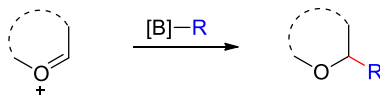
De manera análoga, en el mismo trabajo se describió la síntesis de espirocompuestos por reacción de *N*-tosilhidrazonas con ácidos borónicos que disponen de un grupo ciano en su estructura (Esquema 32).



**Esquema 32.** Formación de espirocompuestos por adición de ácidos borónicos a *N*-tosilhidrazonas

## 2.5. REACCIONES CON IONES OXOCARBENIO

Los heterociclos oxigenados  $\alpha$ -sustituídos resultan de interés habida cuenta de su presencia común en numerosos productos naturales con actividad biológica. Como consecuencia, la adición directa de nucleófilos carbonados a iones oxocarbenio (cationes oxonio) cíclicos constituye un aspecto de constante interés en síntesis orgánica.<sup>59</sup> De nuevo, en los últimos años ha sido habitual el empleo de ácidos borónicos y derivados como nucleófilos para funcionalizar este tipo de heterociclos, pudiéndose encontrar abundantes ejemplos de este tipo de transformación en las revisiones más recientes (Esquema 33).<sup>60</sup>



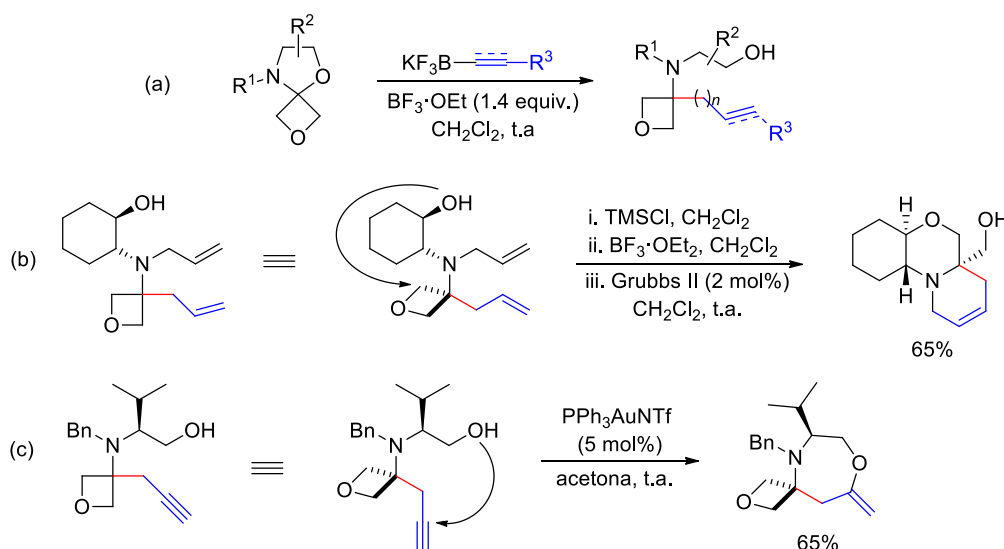
**Esquema 33.** Adición de compuestos de boro a iones oxocarbenio

<sup>59</sup> (a) Hagen, B.; Van der Vorm, S.; Hansen, T.; Van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. en *Selective Glycosylations: Synthetic Methods and Catalyst*, Bennett, C. S., Ed., Wiley-VCH, **2017**, Capítulo 1. (b) Watson, M. P.; Maity, P. *Synlett*, **2012**, 23, 1705-1708.

<sup>60</sup> Para una revisión reciente, véase: (a) Batra, A.; Singh, P.; Singh, K. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3739-3762. (b) Quin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9433-9520. (c) Gini, A.; Brandhofer, T.; Mancheño, O. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 1294-1312.

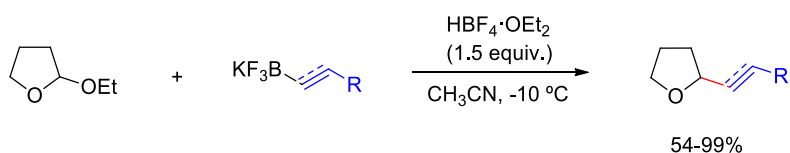
### 2.5.1. Funcionalización de acetales

Carreira llevó a cabo en 2015 la apertura de *N,O*-acetales con alquenil-, alquinil- y aliltrifluoroboratos potásicos en presencia de cantidades variables (1.4 - 1.9 equiv.) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Esquema 34a).<sup>61</sup> Los sustratos empleados consistieron en una serie de *N,O*-acetales derivados de la oxetan-3-ona y 1,2-aminoalcoholes. La apertura de estos espirocompuestos condujo a la formación de nuevos oxetanos funcionalizados, con rendimientos que llegaron a ser muy buenos en algunos casos (26-93%). Los autores estudiaron la ciclación intramolecular entre el grupo hidroxilo generado durante la apertura y los dos sitios potencialmente electrófilos de los compuestos obtenidos: Por un lado, la apertura del anillo de oxetano por parte del grupo hidroxilo condujo a la formación de anillos de morfolina (Esquema 34b); y alternativamente, cuando el resto introducido fue un triple enlace (a partir de alquiniltrifluoroboratos), se pudo llevar a cabo una ciclación entre el grupo hidroxilo y el alquino, dando lugar a la formación de nuevos espirocompuestos formados por un anillo de oxetano y *N,O*-heterociclos (Esquema 34c).



**Esquema 34.** Apertura de *N,O*-acetales con organotrifluoroboratos potásicos

Bolshan estudió la funcionalización de acetales con organotrifluoroboratos potásicos,<sup>62</sup> llevando a cabo adiciones de alquenil- y alquiniltrifluoroboratos potásicos sobre 2-etoxitetrahydrofuranos (Esquema 35).

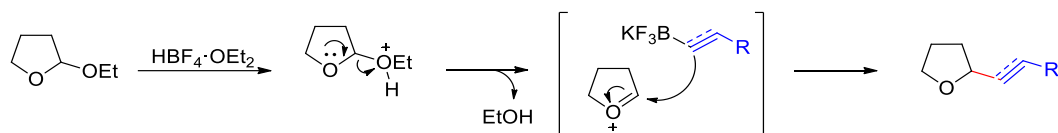


**Esquema 35.** Adición de organotrifluoroboratos potásicos a 2-etoxitetrahydrofuranos

<sup>61</sup> Brady, P. B.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3350-3353.

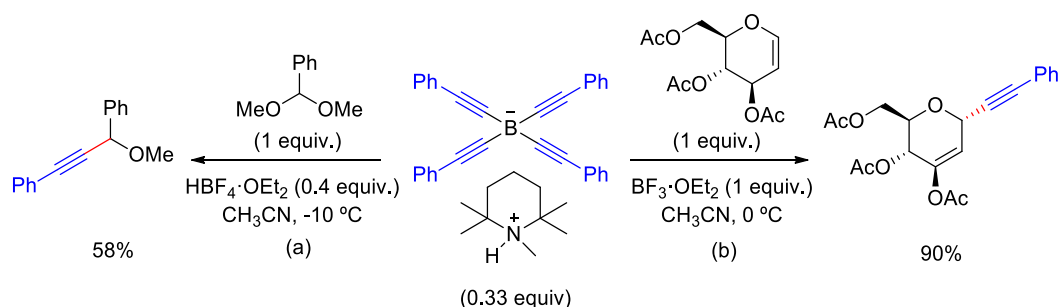
<sup>62</sup> (a) Fisher, K. M.; Bolshan, Y. *Catalysts*, **2016**, *6*, 94-101. (b) Baxter, M.; Bolshan, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13535-13538.

En esta ocasión, se utilizó ácido tetrafluorobórico ( $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ ) como activante. Si bien los experimentos de  $^{19}\text{F}$ -RMN realizados por los autores revelaron la formación de organodifluoroboranos por interacción entre los organotrifluoroboratos potásicos y  $\text{HBF}_4$ , experimentos de  $^{19}\text{F}$ -RMN adicionales sugirieron que estas especies no estaban implicadas en la adición. De acuerdo con dichas observaciones, el  $\text{HBF}_4$  actúa protonando el acetal, favoreciendo la eliminación de etanol y por lo tanto, provocando la aparición de un catión oxonio. Finalmente, tendría lugar la adición directa del organotrifluoroborato potásico sobre el mencionado catión (Esquema 36).



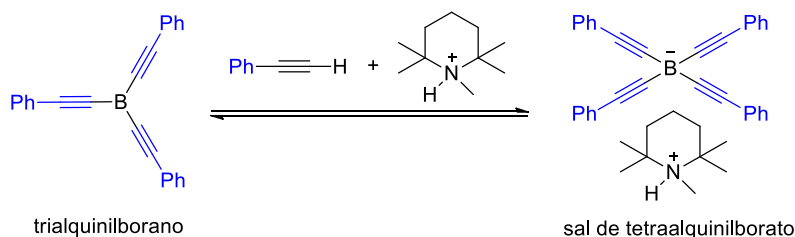
**Esquema 36.** Curso de reacción propuesto

Repo y colaboradores utilizaron boratos para llevar a cabo la funcionalización de diferentes acetales. En su contribución de 2016,<sup>63</sup> se describe la síntesis y posterior empleo de sales tipo tetraalquilborato amónico, las cuales presentan la ventaja de ser capaces de transferir varios restos alquínico, pudiendo por lo tanto emplearse en condiciones subequimoleculares. Estas sales se hicieron reaccionar con dos sustratos distintos (Esquema 37).



**Esquema 37.** Adición de alquínilboratos a acetales y glucuales

Por una parte, utilizaron  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como activante en la adición de dichos boratos sobre tri-*O*-acetil-D-glucal (Esquema 37b). En este caso, los autores supusieron que la especie reactiva era tris(feniletinil)borano, en equilibrio con el tetraalquilborato de partida (Esquema 38).



**Esquema 38.** Equilibrio entre trialquilboranos y tetraalquilboratos

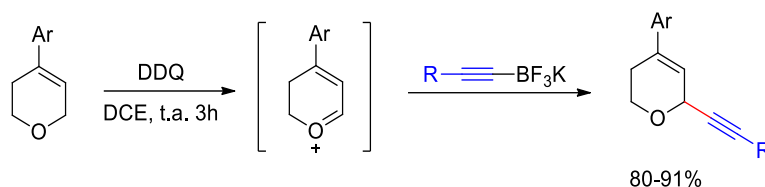
<sup>63</sup> Iashin, V.; Chernichenko, K.; Pápai, I.; Repo, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14146-14150.



Por otro lado, también se utilizaron estas sales para transformar el dimetil acetal del benzaldehído en el éter propargílico correspondiente (Esquema 37a). Sin embargo, cuando se empleó  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como activante, únicamente se obtuvieron trazas del producto de sustitución, mientras que la utilización de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  incrementó el rendimiento hasta el 58%. Basándose en los resultados publicados por Bolshan un año antes,<sup>62b</sup> los autores sugirieron que la presencia de un medio ácido de Bronsted ( $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ ) daría lugar a la protonación del acetal y la aparición del correspondiente catión oxonio, el cual reaccionaría directamente con el tetraalquilborato del mismo modo que lo haría el organotrifluoroborato correspondiente.

### 2.5.2. Adición a otros iones oxocarbenio

Liu estudió la funcionalización de la posición  $\alpha$  de diferentes éteres cíclicos mediante la adición de organotrifluoroboratos potásicos sobre el catión oxonio generado mediante oxidación en presencia de perclorato de tritilo.<sup>64</sup> Recientemente, ha llevado a cabo la alquilación oxidativa de 3,6-dihidro-3*H*-piranos con muy buenos rendimientos (80-91%),<sup>65</sup> empleando 2,3-Diciano-5,6-dicloroquinona (DDQ) como oxidante (Esquema 39).



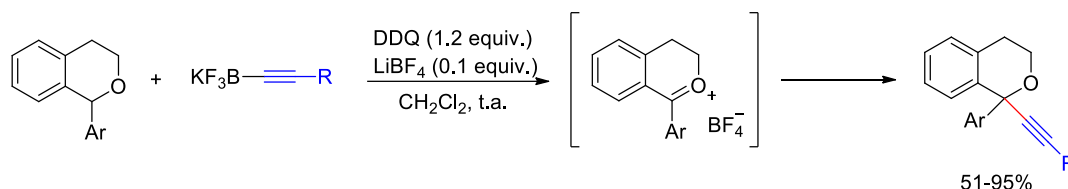
**Esquema 39.** Funcionalización 3,6-dihidro-3*H*-piranos con organotrifluoroboratos potásicos

Del mismo modo, Liu y colaboradores han llevado a cabo la funcionalización de isocromanos empleando organotrifluoroboratos potásicos (Esquema 40).<sup>66</sup> La reacción se llevó a cabo utilizando DDQ como oxidante. En esta ocasión, se utilizó  $\text{LiBF}_4$  como aditivo, el cual tuvo como función facilitar la oxidación por parte de la DDQ, y por lo tanto, favorecer la aparición del catión oxonio. Además, el ion  $\text{BF}_4^-$  actuó como contraión del mencionado catión, aumentando su estabilidad en el medio de reacción. La adición directa de alquiltrifluoroboratos potásicos sobre dicho catión oxonio condujo a la obtención de  $\alpha$ -alquilisocromanos con buenos rendimientos.

<sup>64</sup> (a) Wan, M.; Meng, Z.; Lou, H.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13845-13849. (b) Chen, W.; Xie, Z.; Zheng, H.; Lou, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5988-5991.

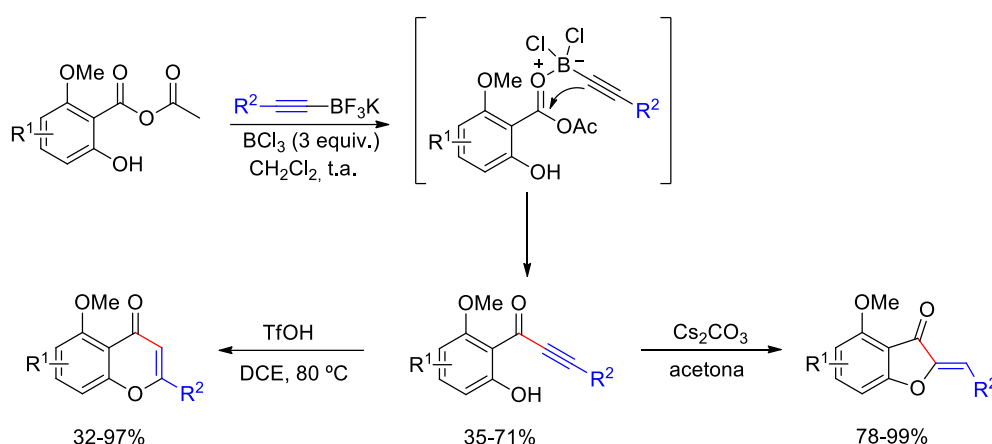
<sup>65</sup> Zhao, R.; Feng, G.; Xin, X.; Guan, H.; Guan, H.; Hua, J.; Wan, R.; Li, W.; Liu, L. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, en prensa. DOI.org/10.1016/j.cclet.2019.03.027

<sup>66</sup> Mao, Y.; Cao, M.; Pan, X.; Huang, J.; Li, J.; Xu, L.; Liu, L. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2028-2031.



**Esquema 40.** Adición de organotrifluoroboratos potásicos a isocromanos

Bolshan utilizó  $\text{BCl}_3$  para activar la adición de alquinitrifluoroboratos potásicos (a través de la formación de dicloroboranos) sobre cloruros de acilo, lo que dio acceso a varias inonas.<sup>67b</sup> Posteriormente, se pudo acceder a dichas inonas llevando a cabo la reacción empleando anhídridos en lugar de cloruros de acilo (Esquema 41). Los autores utilizaron los productos obtenidos mediante esta metodología para sintetizar auronas y flavonas de manera sencilla y eficaz.<sup>67a</sup>



**Esquema 41.** Formación de auronas y flavonas

## 2.6. OTRAS REACCIONES DE ÁCIDOS BORÓNICOS Y SUS DERIVADOS

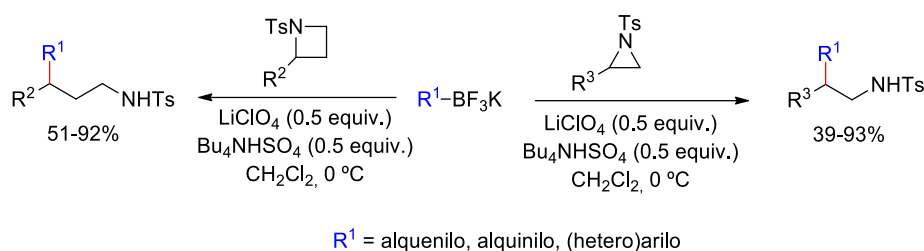
### 2.6.1. Apertura de aziridinas y azetidinas

El empleo de compuestos orgánicos de boro para llevar a cabo la apertura de anillos de pequeño tamaño (de tres y cuatro eslabones) es una metodología común en síntesis orgánica. Muchas de las investigaciones al respecto han sido revisadas recientemente.<sup>68</sup> En cuanto a los trabajos más actuales, May llevó a cabo aperturas de anillos nitrogenados de tres y cuatro eslabones con una amplia variedad de organotrifluoroboratos potásicos.<sup>69</sup> De esta forma, fue posible sintetizar aminas  $\beta,\beta$ - y  $\gamma,\gamma$ -sustituidas con rendimientos que llegaron a ser muy buenos en algunos casos (Esquema 42).

<sup>67</sup> (a) Taylor, C.; Bolshan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4392-4396. (b) Taylor, C. Bolshan, Y. *Org. Lett.* **2014**, 16, 488-491.

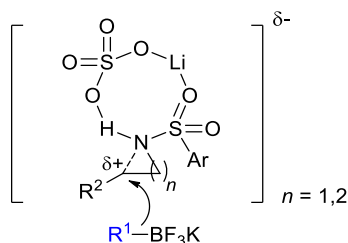
<sup>68</sup> Pineschi, M. *Synlett* **2014**, 25, 1817-1826.

<sup>69</sup> Nguyen, T. N.; May, J. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3618-3621.



#### Esquema 42. Apertura de aziridinas y azetidinas con organotrifluoroboratos potásicos

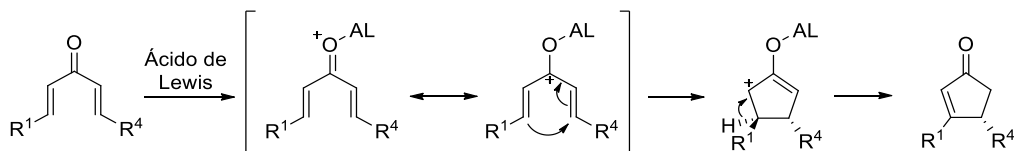
En esta ocasión se hizo uso de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  y  $\text{LiClO}_4$  como activantes de la reacción. Los autores sugieren que la auténtica especie implicada en la activación es  $\text{LiHSO}_4$ , formada *in situ* por reacción entre ambos compuestos. La activación se produciría por interacción entre  $\text{LiHSO}_4$  y la tosilamina de partida, lo cual se traduciría en la activación del enlace C-N intraanular, aumentando así la deficiencia electrónica en el carbono que sufre el ataque. La adición directa del organotrifluoroborato potásico sobre este intermedio tendría lugar mediante un mecanismo de tipo  $S_N2$  (Figura 6).



**Figura 6.** Intermedio cíclico formado por interacción con  $\text{LiHSO}_4$

#### 2.6.2. Adiciones a cationes oxaalílicos

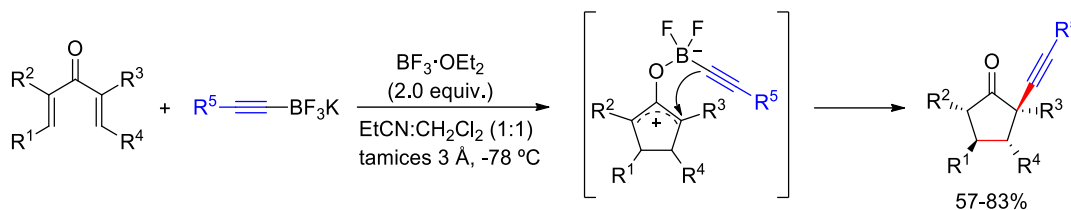
La reacción de Nazarov consiste en la transformación de divinilcetonas en ciclopentenonas a través de una reacción electrocíclica en presencia de ácidos de Lewis.<sup>70</sup> La reacción transcurre a través de un intermedio de tipo oxonio doblemente alílico, que rápidamente sufre una ciclación intramolecular para dar lugar a un catión oxaalílico, el cual, mediante eliminación, genera la ciclopentenona final (Esquema 43).



**Esquema 43.** Reacción de Nazarov

<sup>70</sup> (a) Nazarov, I. N.; Zaretskaya, I. I. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1941**, 211-224. Para una revisión, véase: (b) Frontier, A. J.; Collison, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577-7606.

Liu y colaboradores han sido capaces de interrumpir el proceso de generación del enlace C=C, al capturar el carbocatión oxalílico con alquinitrfluoroboratos potásicos (Esquema 44).<sup>71</sup>

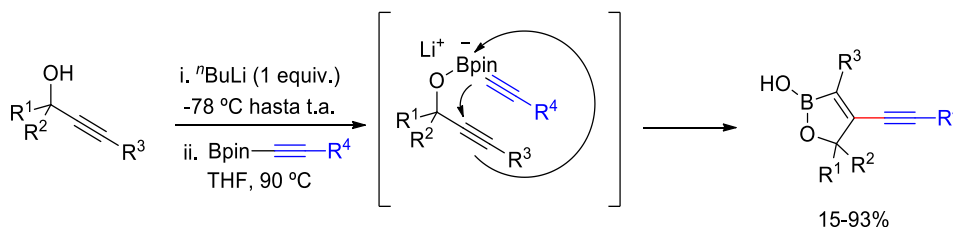


**Esquema 44.** Formación de 2-alquiniilciclopentanonas

De esta forma, los autores fueron capaces de sintetizar 2-alquiniilciclopentanonas con buenos rendimientos. Durante la reacción, se formaron dos enlaces C-C y se generaron cuatro centros estereogénicos de manera estereocontrolada.

### 2.6.3. Adiciones a alquinos

Miyamoto y colaboradores describieron la reacción de carboboración de alcoholes propargílicos con alquiniilboronatos (Esquema 45).<sup>72</sup> En presencia de *n*-BuLi, el alcóxido generado por desprotonación del alcohol propargílico se adicionó al éster borónico provocando la generación de un alquiniilpinacolborato de litio. A través de esta especie intermedia, tuvo lugar la adición del resto carbonado del borato sobre el triple enlace (migración-1,4) con simultánea formación de enlace entre la posición distal del alquino y el átomo de boro, dando lugar a formación de un boroxol.



**Esquema 45.** Carboboración de alquinos con alquiniilboronatos

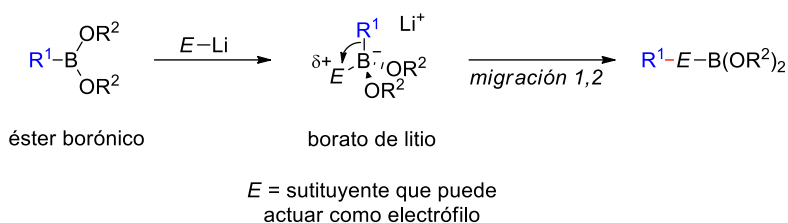
### 2.6.4. Transformaciones basadas en *ipso*-sustitución empleando boratos de litio

La adición de compuestos organolíticos a ésteres borónicos conduce a la formación de boratos de litio. Como consecuencia, tal y como se ha mencionado con anterioridad en varias ocasiones, la nucleofilia del fragmento carbonado unido al boro resulta incrementada, lo cual se traduce en un aumento de la facilidad de transferir dicho fragmento a centros electrófilos. Si el átomo de boro del complejo de borato

<sup>71</sup> William, R.; Wang, S.; Mallick, A.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4458-4461.

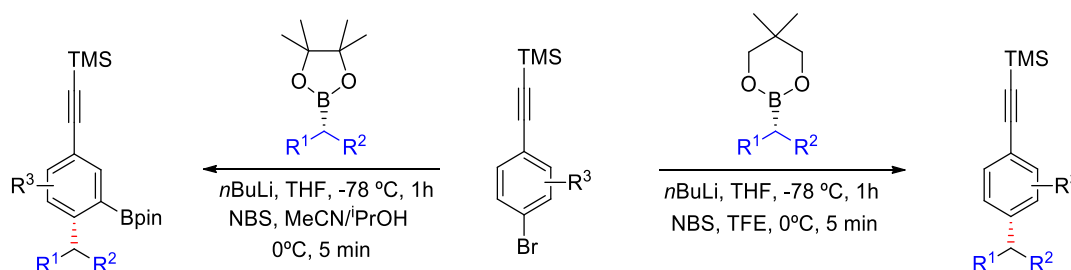
<sup>72</sup> Nogami, M.; Hirano, K.; Kanai, M.; Wang, C.; Saito, T.; Miyamoto, K.; Muranaka, A.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12358-12361.

recientemente formado se encuentra unido a un carbono electrodeficiente, la transferencia del resto carbonado puede ocurrir de manera intramolecular mediante migración-1,2 (Esquema 46). Este tipo de reactividad ha sido explotada fundamentalmente por Aggarwal y colaboradores en lo que se refiere al acoplamiento estereoespecífico  $Csp^2$ - $Csp^3$  de boronatos alifáticos con distintos electrófilos.<sup>73</sup>



**Esquema 46.** *ipso*-Sustitución en boratos de litio

Resultados recientes han puesto de manifiesto la posibilidad de llevar a cabo el acoplamiento de boronatos secundarios y terciarios con *p*-bromofenilacetilenos de manera eficaz (Esquema 47).<sup>74</sup> La reacción se produjo de manera estereoespecífica, conservándose la configuración del centro quiral presente en los boronatos empleados. La naturaleza de los mismos se antojó esencial, ya que se obtuvieron productos diferentes según se emplearon ésteres de pinacol o de neopentilo.

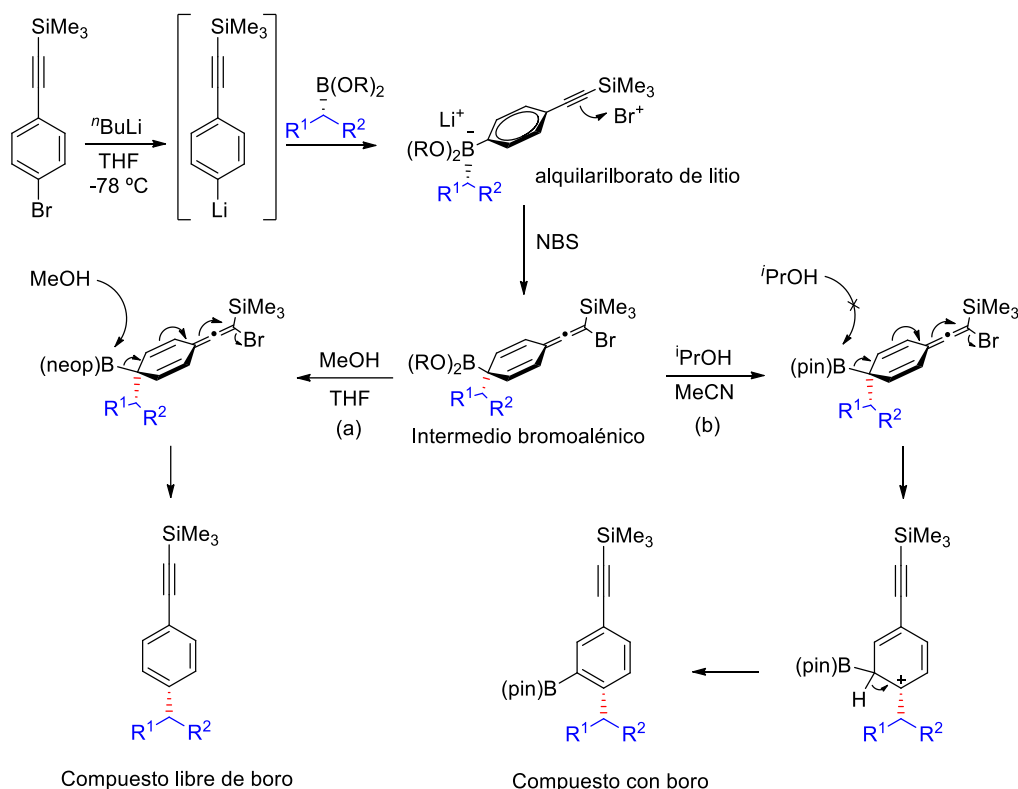


**Esquema 47.** Acoplamiento entre boronatos alifáticos y *p*-bromofenilacetilenos

La reacción transcurrió a través de un intermedio común, formado cuando el *p*-litiofenilacetileno (generado por litiación del correspondiente *p*-bromofenilacetileno) se une al átomo de boro del éster borónico (Esquema 48). Como consecuencia, se forma un alquilarilborato de litio cuyo átomo de boro está activado. Seguidamente, el empleo de *N*-bromosuccinimida originó la formación de un intermedio bromoalénico. A partir de este intermedio común, son posibles dos caminos de reacción. Por una parte, el empleo de boronatos y nucleófilos estéricamente no impedidos (Bneop y MeOH), favoreció el ataque nucleófilo del metanol sobre el átomo de boro, dando lugar simultáneamente a su eliminación, regeneración de la aromaticidad del sistema bencénico y eliminación de bromuro, lo cual tuvo como consecuencia la formación del producto de acoplamiento con triple enlace y libre de boro (Esquema 48a).

<sup>73</sup> Para una revisión reciente, véase: Standford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5481-5494.

<sup>74</sup> Ganesh, V.; Odachowski, M.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 9752-9756.

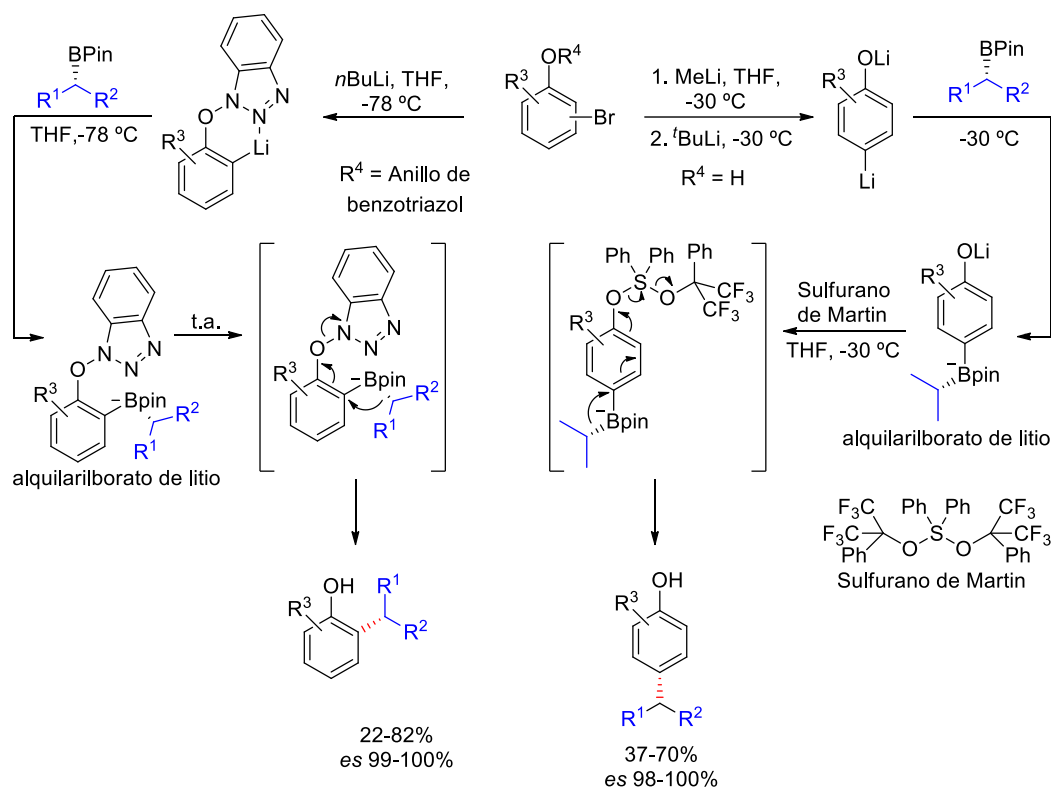


**Esquema 48.** Curso de reacción para el acoplamiento  $sp^2-sp^3$

Por el contrario, al utilizar boronatos y nucleófilos estéricamente impedidos (Bpin e  $i\text{PrOH}$ ), el ataque nucleófilo del alcohol sobre el átomo de boro se encuentra menos favorecido. En estas condiciones, la regeneración del triple enlace tuvo lugar de manera unimolecular mediante una migración-1,2 de boro con simultánea eliminación de bromuro, y la regeneración del sistema aromático mediante desprotonación, como consecuencia de lo cual el producto de acoplamiento conserva el grupo funcional éster borónico (Esquema 48b).

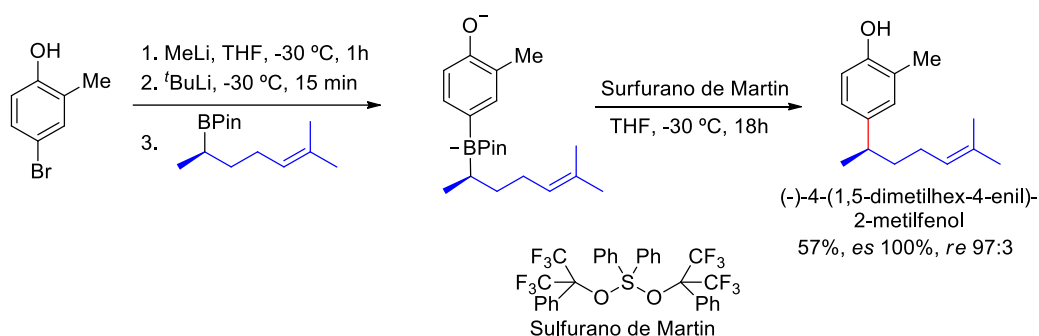
En otro ejemplo reciente, se ha descrito el acoplamiento enantioespecífico  $Csp^2-Csp^3$  entre ésteres borónicos quirales y *orto*- o *para*-bromofenoles (Esquema 49).<sup>75</sup> Nuevamente, la activación del átomo de boro se produjo mediante la formación de un alquilarilborato de litio. La formación de esta especie de boro tetravalente tuvo lugar mediante la reacción entre el éster borónico de partida y *orto*- o *para*-litiofenoles (generados por litación de los correspondientes bromofenoles). Para obtener los fenoles alquilados en la posición C-4 fue necesario un tratamiento final con el sulfurano de Martin, mientras que para conseguir disponer de 2-alquilfenoles resultó imprescindible incorporar un anillo de benzotriazol en el oxígeno fenólico. En ambos casos, los productos finales conservaron la quiralidad que inicialmente presentaba el éster borónico a través de un acoplamiento estereoespecífico ( $S_E2$ ).

<sup>75</sup> Wilson, C. M.; Ganesh, V.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16318-16322.



**Esquema 49.** Acoplamiento entre boronatos alifáticos y fenoles

De entre los múltiples compuestos preparados, los autores sintetizaron mediante esta metodología (-)-4-(1,5-dimetilhex-4-enil)-2-metilfenol, un producto natural con propiedades antibacterianas (Esquema 50).

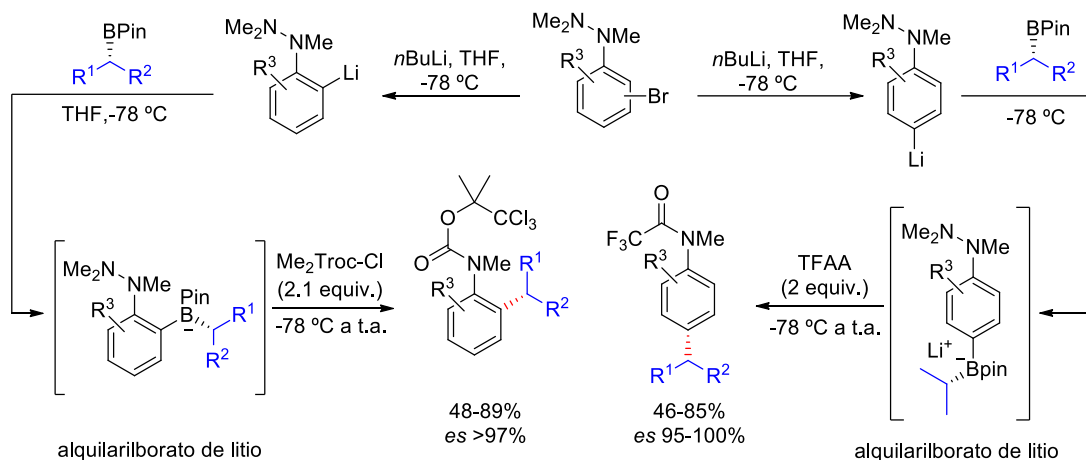


**Esquema 50.** Síntesis de (-)-4-(1,5-dimetilhex-4-enil)-2-metilfenol

Dentro del mismo contexto, la reacción de alquilboronatos empleando *orto*- o *para*-bromohidrazinas permitió el acceso a una amplia cantidad de 2- o 4-alquil-*N*-acilanilinas (Esquema 51).<sup>76</sup> De nuevo, el primer paso consistió en la formación de un alquilarilborato de litio por reacción del éster borónico con *orto*- o *para*-litiohidrazinas (generadas por litiación de las correspondientes bromohidrazinas). El acoplamiento  $Csp^2-Csp^3$  se produjo de manera enantioespecífica a través de dicho borato de litio. En

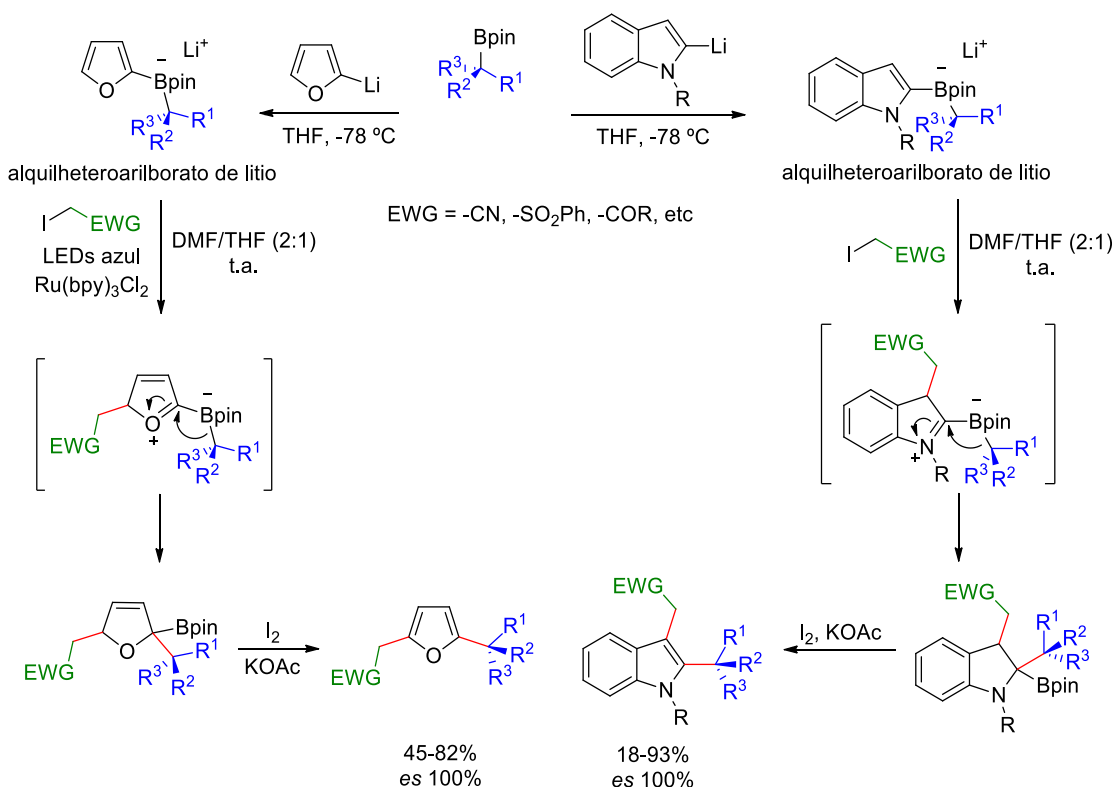
<sup>76</sup> Ganesh, V.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6144-6147.

esta ocasión, la migración-1,2 del resto alquilo fue activada por la presencia de un agente acilante, lo cual justifica que las anilinas finales se encontraran *N*-sustituidas.



**Esquema 51.** Acoplamiento entre boronatos alifáticos y arilhidrazinas

En otra de sus investigaciones recientes, Aggarwal y colaboradores utilizaron ésteres borónicos quirales para llevar a cabo alquilaciones estereoespecíficas de indoles y furanos (Esquema 52).<sup>77</sup>



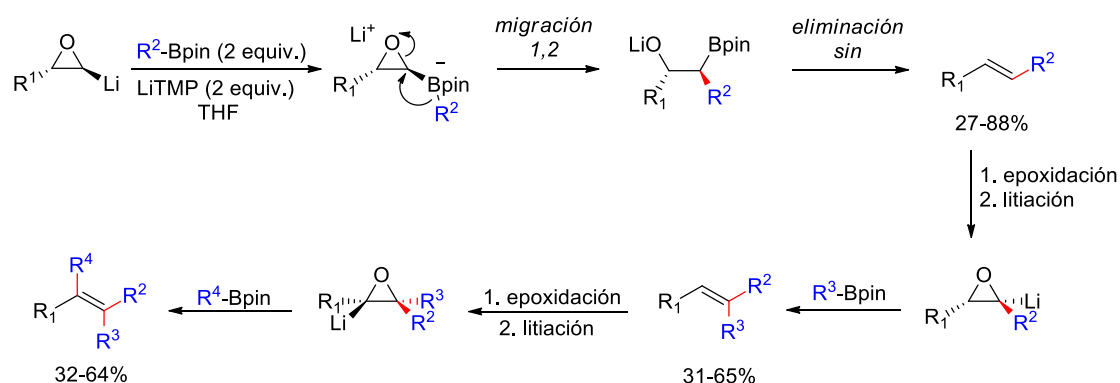
**Esquema 52.** Acoplamiento de tres componentes entre boronatos alifáticos, yoduros de alquilo e indoles o furanos

<sup>77</sup> Silvi, M.; Schrof, R.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4279-4282.



En este caso, se trató de una reacción de tres componentes, adicionándose un yoduro de alquilo como electrófilo, que provocó una alquilación adicional en el anillo aromático. Se obtuvieron así furanos 2,5-dialquilados o indoles 2,3-dialquilados con buenos rendimientos y de manera estereoespecífica. De manera similar a los ejemplos anteriores, la reacción comenzó con la formación de un alquilheteroarilborato de litio por interacción entre el éster borónico y el compuesto de tipo heteroaril litio. El detonante de la reacción subsiguiente consistió en la adición del agente alquilante a la posición más activada del anillo heterocíclico frente a adiciones electrófilas (posición  $\alpha$  menos sustituida en furanos, posición  $\beta$  en indoles). Así, se generaron nuevos intermediarios electrófilos (de naturaleza oxonio e imonio, respectivamente), a partir de los cuales se produjo la migración-1,2 del fragmento carbonado unido a boro. Si bien dicha migración tuvo lugar de manera espontánea en el caso de indoles, el empleo de furanos requirió la irradiación con luz azul y la presencia de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ . En ambos casos, la adición final de  $\text{I}_2$  y  $\text{KOAc}$  produjo la oxidación y aromatización de ambos heterociclos.

Por su parte, Hirschhäuser y colaboradores describieron la apertura de epóxidos empleando boronatos mediante migración-1,2 (Esquema 53).<sup>78</sup> Los autores utilizaron epóxidos litiados para activar el boronato mediante la formación del complejo de tipo borato, a través del cual se produjo la apertura de anillo intramolecularmente por migración-1,2. Una eliminación *sin* en el producto de apertura condujo a la obtención de alquenos. La epoxidación del doble enlace recientemente generado, seguido de litiación permitió a los autores repetir el proceso utilizando un nuevo boronato. Así, dependiendo del número de veces que se repitió este proceso, se tuvo acceso a alquenos di-, tri- o tetrasustituídos.



**Esquema 53.** Apertura secuencial de epóxidos con boronatos

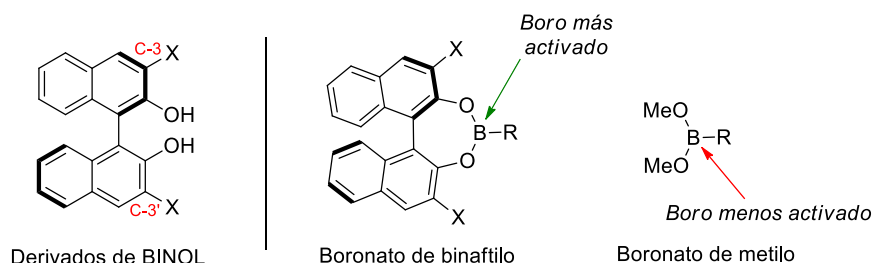
<sup>78</sup> Bojaryn, K.; Fritsch, S.; Hirschhäuser, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2218-2222.

### 3. PRINCIPALES ACTIVANTES DE LAS REACCIONES DE LOS ÁCIDOS BORÓNICOS Y SUS DERIVADOS CON ELECTRÓFILOS EN AUSENCIA DE METAL DE TRANSICIÓN

Tal y como se ha podido observar a lo largo de esta introducción, resulta habitual el empleo de diferentes activadores con objeto de aumentar la nucleofilia del resto carbonado de los ácidos borónicos y sus derivados. Por lo general, la misión de estos agentes consiste en lograr un incremento de la deficiencia electrónica del átomo de boro, de modo que se facilite su coordinación con centros básicos, y como consecuencia, se puedan generar especies de boro tipo “ato”, en las que la transferencia del fragmento carbonado como nucleófilo se encuentra más favorecida que en el ácido borónico de partida. A continuación se describen los más utilizados y su modo de acción.

#### 3.1. DERIVADOS DE BINAFTOL

Los 2,2'-binaftoles-3,3'-disustituídos (o derivados de BINOL) han sido extensamente utilizados como activadores de ácidos borónicos y boronatos.<sup>79</sup> Los estudios de DFT llevados a cabo por Goodman y Pellegrinet<sup>80</sup> resaltaron la mayor deficiencia electrónica del átomo de boro que presentan los alquenilboronatos de binaftilo en comparación con sus análogos ésteres de metilo (Figura 7).



**Figura 7.** Boronatos de alquilo y de binaftilo

En el caso de los ésteres de binaftilo, los átomos de oxígeno son menos propensos a donar densidad electrónica al boro, ya que ésta tiende a deslocalizarse a lo largo de los anillos aromáticos de los sistemas de binaftilo. Esta deslocalización se ve incrementada con la presencia de sustituyentes electroaceptores en posiciones C-3 y C-3'. Adicionalmente, los ángulos de torsión que presentan los átomos C–O–B–C' son 0° o 180° en el caso de los ésteres metílicos, mientras que en el caso de los ésteres de

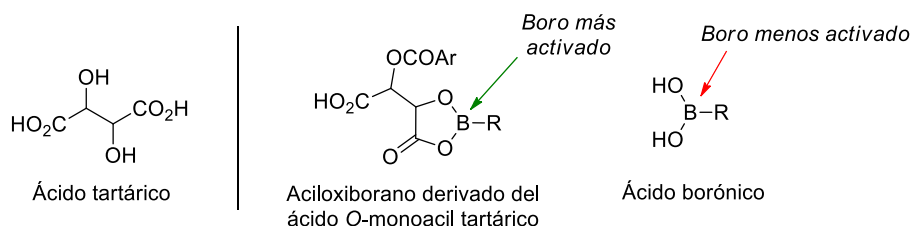
<sup>79</sup> Véase referencias 38b y 39 y adicionalmente, para revisiones acerca del empleo de derivados de BINOL como catalizadores, véase: (a) Nguyen, T. N.; Chen, P.-A.; Setthakarn, K.; May, J. A. *Molecules* **2018**, *23*, 2317. (b) Min, C.; Seidel, D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5889-5902. (c) Hong, L.; Sun, W.; Yang, D.; Li, G.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006-4123.

<sup>80</sup> (a) Simonetti, S. O.; Pellegrinet, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2956-2970. (b) Paton, R. S.; Goodman, J. M.; Pellegrinet, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5078-5089. (c) Pellegrinet, S.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3116-3117.

binaftilo el ángulo es cercano a los 145°. Estos valores sugieren que en el caso de los boronatos derivados de binaftol, los átomos de oxígeno son menos propensos a donar densidad electrónica al átomo de boro. Ambos factores contribuyen al aumento de la deficiencia electrónica del átomo de boro.

### 3.2. DERIVADOS DEL ÁCIDO TARTÁRICO

Otro de los activantes empleados junto a ácidos borónicos y sus derivados para llevar a cabo adiciones sobre distintos electrófilos es el ácido tartárico o derivados del mismo. Así por ejemplo, se han empleado *O*-monoacil tartratos como activantes de ácidos borónicos en reacciones de adición conjugada a diferentes enonas.<sup>81</sup> Para este caso concreto, Pellegrinet<sup>82</sup> llevó a cabo estudios de DFT que sugirieron la formación de un aciloxiborano (Figura 8). Los aciloxiboranos derivados de *O*-monoacil tartratos habían sido descritos inicialmente por Yamamoto, y han sido empleados como activantes en diversos tipos de reacciones.<sup>83</sup> En estas especies, el aumento del carácter electroceptor de uno de los átomos de oxígeno unidos al boro, como consecuencia de encontrarse acilado, a su vez puede incrementar la electrofilia del átomo de boro.



**Figura 8.** Aciloxiboranos derivados de *O*-monoacil tartratos

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha empleado el ácido tartárico como activante de ácidos borónicos en reacciones de adición conjugada<sup>84</sup> así como en la apertura y funcionalización de furanos.<sup>85</sup>

<sup>81</sup> (a) Sugiura, M.; Kinoshita, R.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5172-5175. (b) Sugiura, M.; Tokudomi, M.; Nakajima, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7799-7800.

<sup>82</sup> Véase referencia 80a y adicionalmente: Grimblat, N.; Sugiura, M.; Pellegrinet, S. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6754-6758.

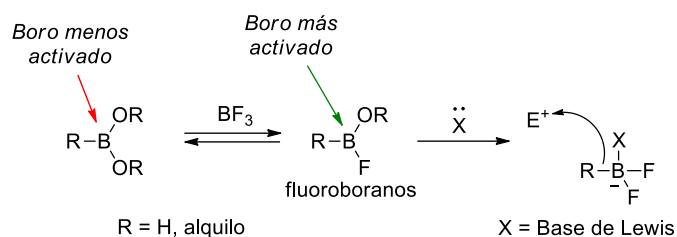
<sup>83</sup> (a) Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11490-11495. (b) Furuta, K.; Shimizu, S.; Miwa, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481-1483. (c) Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254-6255.

<sup>84</sup> Véase referencia 40 y adicionalmente: Roscales, S.; Sancho, A.; Csáky, A. G. *Synthesis* **2015**, *47*, 2233-2241.

<sup>85</sup> Roscales, S.; Csáky, A. G. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3018-3021.

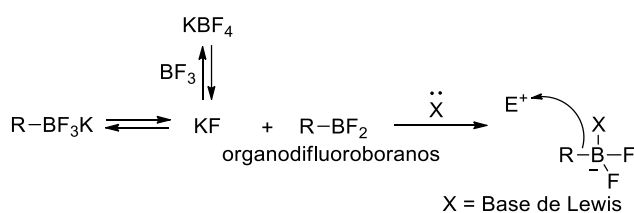
### 3.3. TRIFLUORURO DE BORO ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )

El trifluoruro de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) es uno de los ácidos de Lewis más populares en química orgánica.<sup>86</sup> Entre los usos más comunes, destaca su empleo en reacciones de hidroboración-oxidación, ruptura y reordenamiento de epóxidos, así como esterificación y ciclación. Sin embargo, su empleo en reacciones en las que participan compuestos de boro es también habitual, ya que tal y como se ha podido observar en los epígrafes anteriores, es capaz de transformar ácidos y ésteres borónicos en fluoroboranos. Debido a la mayor electronegatividad del flúor en comparación con el oxígeno, estas especies presentan mayor electrofilia en su átomo de boro (Esquema 54).<sup>87</sup>



**Esquema 54.** Activación de ácidos y ésteres borónicos por efecto de  $\text{BF}_3$

Asimismo, también resulta frecuente encontrar  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como aditivo en reacciones donde participan organotrifluoroboratos potásicos.<sup>61,38b,38c</sup> Éstos pueden estar en equilibrio con organodifluoroboranos y  $\text{KF}$  (Esquema 55). Dicho equilibrio puede ser desplazado hacia la generación de organodifluoroboranos en presencia de agentes capaces de captar fluoruro, como  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TMSCl}$  o  $\text{LiBr}$ .<sup>88</sup> Debido al efecto aceptor de electrones que presenta el átomo de flúor, los organodifluoroboranos son altamente electrófilos en el átomo de boro, y por lo tanto, mucho más propensos a la coordinación con bases de Lewis que los correspondientes ácidos borónicos. En este sentido, el trifluoruro de boro es uno de los compuestos más utilizados para tal fin.



**Esquema 55.** Activación de organotrifluoroboratos potásicos por efecto de  $\text{BF}_3$

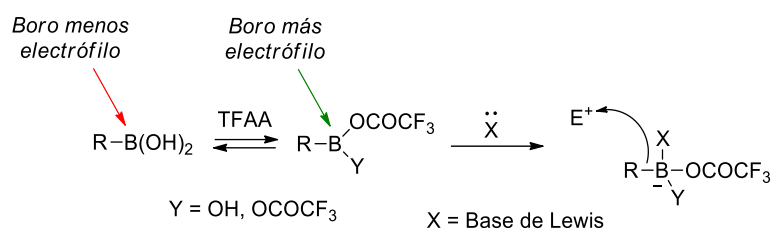
<sup>86</sup> Banerjee, A. K.; Maldonado, A.; Arrieché, D. A.; Bedoya, L.; Vera, W. J.; Cabrera, E. V.; Poon, P. S. *MOJ Biorg. Org. Chem.* **2019**, *3*, 1-9.

<sup>87</sup> Véase referencias 33, 37, 38c, 38d y adicionalmente: Fujishima, H.; Takada, E.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 695-698.

<sup>88</sup> Véase referencia 38d y adicionalmente: (a) Shih, J.-L.; Nguyen, T. S.; May, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9931-9935. (b) Vo, C.-V. T.; Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14082-14089. (c) Mitchell, T. A.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18057-18059. (d) Batey, R. A.; Thadani, A. N.; Smil, D. V.; Lough, A. J. *Synthesis* **2000**, 990-998. (e) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027.

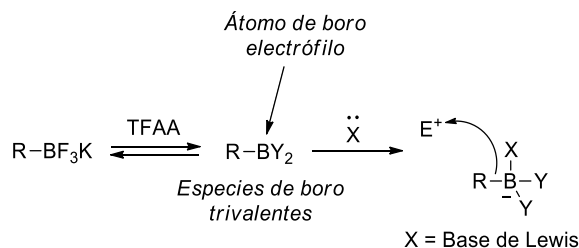
### 3.4. ANHÍDRIDO TRIFLUOROACÉTICO (TFAA)

En 2012, nuestro grupo de investigación centró sus esfuerzos en la búsqueda de nuevos compuestos orgánicos capaces de activar a los ácidos borónicos, y encontró que el anhídrido trifluoroacético (TFAA) podía ser empleado como activante en reacciones de adición conjugada.<sup>89</sup> La interacción entre los ácidos borónicos y el TFAA puede conducir a la formación de mono- o diacilboronatos. El efecto electroceptor del grupo trifluoroacetilo origina un aumento de la electrofilia del átomo de boro (Esquema 56).



**Esquema 56.** Activación de ácidos borónicos por efecto de TFAA

De la misma manera, el TFAA también puede convertir a los organotrifluoroboratos potásicos en organodifluoroboranos<sup>90</sup> así como en otras especies de boro trivalentes (RBY<sub>2</sub>), más electrófilas en su átomo de boro (Esquema 57).



**Esquema 57.** Activación de organotrifluoroboratos potásicos por efecto de TFAA

En este contexto, el TFAA no sólo ha sido útil como activante de ácidos borónicos en reacciones de adición conjugada,<sup>89</sup> sino que nuestro grupo de investigación también ha obtenido buenos resultados mediante su empleo en reacciones de apertura regioselectiva de epóxidos con organotrifluoroboratos potásicos.<sup>90</sup>

### 3.5. ÁCIDOS DE BRONSTED

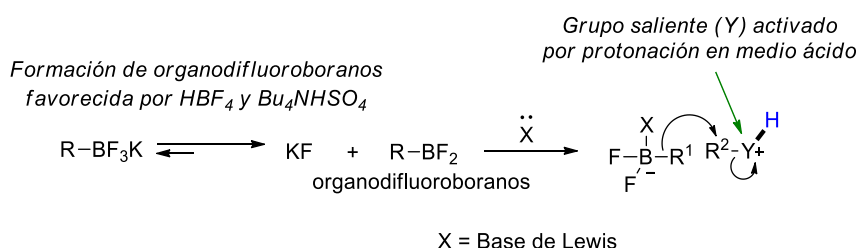
Existen antecedentes del empleo de ácidos de Bronsted para facilitar reacciones en las que participan organotrifluoroboratos potásicos. En estos casos la activación se produce de manera dual, ya que a menudo la función de estos activantes no solo consiste en transformar el organotrifluoroborato potásico en una especie de boro más electrófila,

<sup>89</sup> (a) Roscales, S.; Ortega, V.; Csáky, A. G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12825-12830. (b) Roscales, S.; Csáky, A. G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1187-1189. (c) Roscales, S.; Rincón, A.; Buxaderas, E.; Csáky, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4721-4724.

<sup>90</sup> Roscales, S.; Csáky, A. G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 454-546.

sino que, adicionalmente, estos compuestos se suelen encargar también de activar los propios sustratos electrófilos con los que va a reaccionar el compuesto de boro (Esquema 58).

Así, por ejemplo, el ácido tetrafluorobórico ( $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ )<sup>91</sup> y el hidrogenosulfato de tetrabutilamonio ( $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ )<sup>92</sup> son dos ácidos de Bronsted ( $\text{pK}_a = -0.44$  y  $2$  respectivamente) que debido a su solubilidad en disolventes orgánicos constituyen una forma eficaz de conseguir condiciones ácidas en entornos no acuosos. Por este motivo, es habitual encontrarlos como catalizadores en diferentes reacciones típicamente catalizadas por ácidos. Concretamente, su empleo junto a organotrifluoroboratos potásicos como activantes resulta frecuente, como por ejemplo, en reacciones de funcionalización de acetales,<sup>62, 63</sup> y en aperturas de ciclopropanos, aziridinas y azetidinas.<sup>69, 93</sup>



**Esquema 58.** Activación dual ejercida por ácidos de Bronsted

<sup>91</sup> Friestad, G. K.; Branchaud, B. P. en *Tetrafluorboric Acid. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. **2001**.

<sup>92</sup> Vésase: Bhattachatyya, A. *Synlett* **2012**, 23, 2142-2143 y referencias citadas.

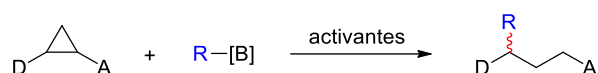
<sup>93</sup> Nguyen, T. N.; Nguyen, T. S.; May, J. A. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3786-3789.

## 4. OBJETIVOS GENERALES

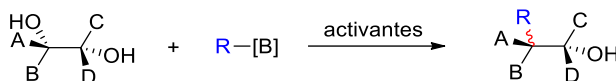
En la presente tesis doctoral se ha abordado el estudio de seis compuestos (binaftol, ácido tartárico, TFAA,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{HBF}_4$  y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ) como activantes de los ácidos borónicos y los organotrifluoroboratos potásicos en tres nuevas reacciones estereoselectivas de formación de enlaces C-C en ausencia de metales de transición.

El trabajo se ha articulado en torno a tres ejes en función de cada nueva reacción que se ha investigado:

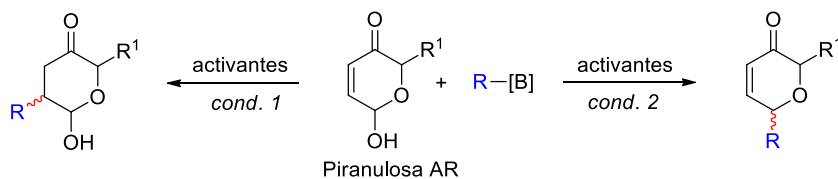
### A) Apertura estereoselectiva de ciclopropanos (Capítulo II)



### B) Acoplamiento cruzado estereocomplementario de dioles (Capítulo III)



### C) Funcionalización selectiva y estereocontrolada de piranulosas obtenidas mediante reordenamiento de Achmatowicz (Capítulo IV)







# **CAPÍTULO II:**

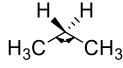




## **Apertura de ciclopropanos**



## 1. INTRODUCCIÓN

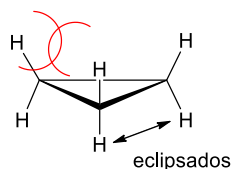
### 1.1. ASPECTOS GENERALES DE LOS CICLOPROPANOS

Los ciclopropanos son alcanos cíclicos con tres átomos de carbono unidos entre sí formando un anillo de tres eslabones. Cuando se comparan con sus correspondientes análogos lineales o con sistemas con anillos más grandes, la tensión de anillo de los ciclopropanos es considerablemente más elevada. El ángulo de enlace en estos ciclos es de  $60^\circ$ , mucho más pequeño que el ángulo ideal para un carbono  $sp^3$  ( $109.5^\circ$ ). En ciclos más grandes, esta diferencia es mucho menor, llegando incluso a ser prácticamente nula en anillos de ciclopentano (Figura 9).

					
Ángulo de enlace	$109.5^\circ$	$60^\circ$	$90^\circ$	$108^\circ$	$120^\circ$
Diferencia con el ángulo ideal	$0^\circ$	$49.5^\circ$	$19.5^\circ$	$1.5^\circ$	$10.5^\circ$

**Figura 9.** Ángulos de enlace en diferentes alcanos

Los ciclopropanos son los únicos cicloalcanos planos, lo que les confiere además una elevada tensión torsional. Esto es debido a que, en la única disposición posible, los hidrógenos de carbonos contiguos se encuentran eclipsados. En compuestos acíclicos o en anillos más grandes esta tensión torsional se ve minimizada por la posibilidad de adoptar conformaciones alternadas (Figura 10).



**Figura 10.** Tensión torsional en ciclopropanos

La tendencia de los ciclopropanos a liberar la elevada tensión de sus anillos les convierte en especies altamente reactivas, ideales como precursores o intermedios sintéticos. Por este motivo, desde que el primer anillo de ciclopropano fuera preparado por August Freund en 1882,<sup>94</sup> se han desarrollado un gran número de métodos para sintetizar este tipo de ciclos.<sup>95</sup> Adicionalmente, los ciclopropanos se encuentran presentes en una amplia variedad de productos naturales, tales como terpenos, feromonas o algunos metabolitos de ácidos grasos, además de estar cada vez más

<sup>94</sup> Freund, A. *J. Prakt. Chem.* **1882**, 26, 367-377.

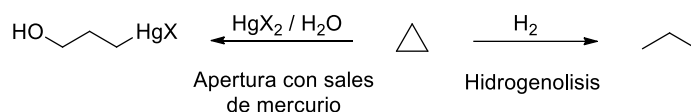
<sup>95</sup> Para revisiones acerca de la síntesis de ciclopropanos, véase, por ejemplo: (a) Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 7315-7319. (b) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 11651-11679. (c) Pesyan, N. N.; Rashidnejad, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2017**, 14, 1365-1467. (d) Ganesh, V.; Chandrasekaran, S. *Synthesis* **2016**, 48, 4347-4380. (e) Chanthamath, S.; Iwasa, S. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2080-2090. (f) Quian, D.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 677-698.

presentes en las estructuras de nuevos fármacos.<sup>96</sup> Por todos estos motivos, los ciclopropanos constituyen una familia de compuestos que ha suscitado el interés de muchos grupos de investigación.<sup>97</sup>

## 1.2. REACTIVIDAD DE LOS CICLOPROPANOS

La reactividad de los ciclopropanos se encuentra estrechamente relacionada con la elevada energía que poseen estos ciclos pequeños. Su tendencia a liberar energía en favor de especies más estables los convierte en compuestos altamente reactivos. Por este motivo, la apertura del anillo de ciclopropano actúa como fuerza motriz en gran parte de la reactividad de estos compuestos.

Aunque la apertura de anillo puede ocurrir bajo varias circunstancias, suele verse favorecida por la presencia de determinados sustituyentes en el anillo. De este modo, la mayoría de las investigaciones descritas se encuentran centradas en el uso de ciclopropanos activados por distintos sustituyentes, mientras que la mayoría de las transformaciones en ciclopropanos no activados están limitadas a reacciones de hidrogenolisis<sup>98</sup> o a reacciones de apertura en presencia de sales de mercurio<sup>99</sup> (Esquema 59).



**Esquema 59.** Principales reacciones en ciclopropanos no activados

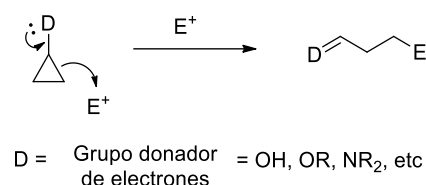
En los ciclopropanos con grupos donadores de electrones se favorece la ruptura heterolítica de uno de los enlaces C-C contiguos con la consiguiente aparición de una carga negativa que puede capturar un protón u otro electrófilo presente en el medio de reacción (Esquema 60).

<sup>96</sup> (a) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8712-8756. (b) Durán-Peña, M. J.; Ares, J. M. B.; Collado, I. G.; Hernández-Galán, R. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 940-952. (c) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 42, 1-69.

<sup>97</sup> Para revisiones recientes acerca de la reactividad de ciclopropanos, véase, por ejemplo: (a) Dalling, A. G.; Bower, J. F. *Chimia*, **2018**, 72, 595-600. (b) Dian, L.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 8415-8434. (c) Dalpozzo, R.; Lattanzi, A.; Pellissier, H. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 1143-1191. (d) Thankachan, A. P.; Sindhu, K. S.; Khrishnan, K. K.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8780-8802. (e) Roman, D. S.; Charette, A. B. en *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II. Topics in Organometallic Chemistry*, Dixneuf, P.; Doucet, H. Ed. Springer, **2015**, Vol. 56. (f) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3117-3179. (g) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589-8627.

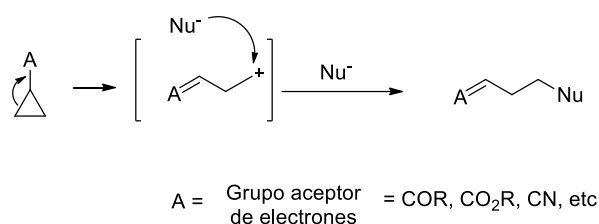
<sup>98</sup> McQuillin, F. J. en *Homogeneous Catalysis in Organic and Inorganic Chemistry*, Ed. Springer, **1976**, Vol. 1.

<sup>99</sup> (a) Raghavan, S.; Babu, V. S.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 557-565. (b) Kocovský, P.; Srogl, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4565-4567.



**Esquema 60.** Apertura de ciclopropanos donadores. Reacción con electrófilos

Por el contrario, en los ciclopropanos con grupos electroaceptores se favorece la ruptura de uno de los enlaces C-C contiguos provocando la aparición de una carga positiva que puede sufrir el ataque por parte de un agente nucleófilo (Esquema 61).



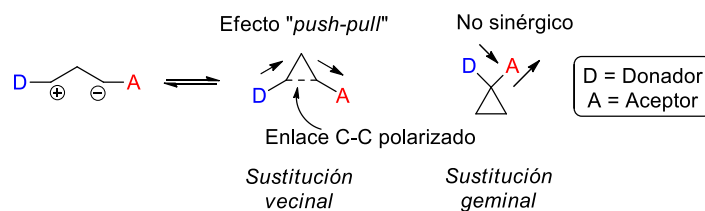
**Esquema 61.** Apertura de ciclopropanos aceptores. Reacción con nucleófilos

La presencia de sustituyentes tanto donadores como aceptores en un mismo ciclopropano da lugar a los denominados ciclopropanos donadores-aceptores (ciclopropanos D-A), en torno a los cuales gira buena parte de la química de estos anillos.

### 1.3. CICLOPROPANOS D-A

La ruptura selectiva de uno de los enlaces C-C del ciclo puede verse favorecida por una disposición estratégica de sustituyentes donadores (D) y aceptores (A) que favorezcan la polarización de uno de los enlaces. Existen dos formas de disponer dichos sustituyentes en el anillo de ciclopropano: de manera vecinal o de manera geminal (Figura 11). La disposición vecinal de los sustituyentes conlleva un comportamiento denominado *push-pull*, en el que ambos grupos se encuentran favoreciendo sinérgicamente un aumento de la polarización del enlace que se encuentra entre ellos. Este efecto no tiene lugar si la disposición de los grupos es geminal. Por este motivo, los ciclopropanos D-A con sustitución geminal tienen un interés sintético mucho menor que sus correspondientes análogos vecinales.<sup>100</sup>

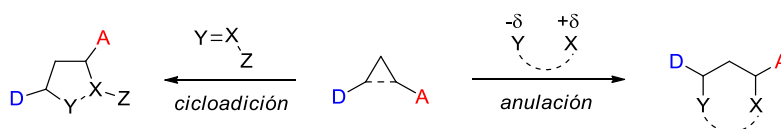
<sup>100</sup> Para revisiones acerca de la síntesis y reactividad de ciclopropanos D-A, véase, por ejemplo: Ivanova, O. A. and Trushkov, I. V. *Chem. Rec.* **2019**, en prensa. DOI: 10.1002/tcr.201800166. (b) Gharpure, S. J.; Nanda, L. N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 711-720. (c) O'Connor, N. R.; Wood, J. L.; Stoltz, B. M. *Isr. J. Chem.* **2016**, 56, 431-444. (d) Pandey, A. K.; Ghosh, A.; Banerjee, P. *Isr. J. Chem.* **2016**, 56, 512-521. (e) de Nanteuil, F.; De Simeone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10912-10928. (f) Schneider, T. B.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5504-5523. (g) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 804-



**Figura 11.** Ciclopropanos D-A vecinal- y geminalmente sustituidos

### 1.3.1. Reactividad de ciclopropanos D-A

Prácticamente la totalidad de las reacciones que experimentan los ciclopropanos D-A giran en torno a la apertura del anillo que facilitan los sustituyentes. A menudo, estas reacciones se llevan a cabo en presencia de ácidos de Lewis como catalizadores, los cuales favorecen, junto al efecto *push-pull*, la polarización del enlace C-C dando lugar a la apertura del anillo a través de diferentes mecanismos. Una ruptura homolítica del enlace C-C tiene como consecuencia la formación de un diradical, el cual puede evolucionar de múltiples formas, destacando las reacciones de polimerización sobre las demás, especialmente en vinilciclopropanos.<sup>101</sup> Por el contrario, si la ruptura se produce de forma heterolítica, se forma un intermedio zwitteriónico, que es reactivo frente a electrófilos, nucleófilos y dipolarófilos. El carácter 1,3-dipolar de este tipo de anillos es la causa de que actualmente la mayoría de las investigaciones en torno a los ciclopropanos D-A estén centradas en el uso de ácidos de Lewis catalizando reacciones de cicloadición o anulación (Esquema 62).<sup>102</sup>



**Esquema 62.** Reactividad típica de ciclopropanos D-A

Actualmente, las reacciones de este tipo más estudiadas son las cicloadiciones [3+2] de ciclopropanos D-A con aldehídos,<sup>103</sup> iminas,<sup>104</sup> nitrilos,<sup>105</sup> alquenos<sup>106</sup> y otros

818. (h) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 321-347. (i) Reissig, H-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.

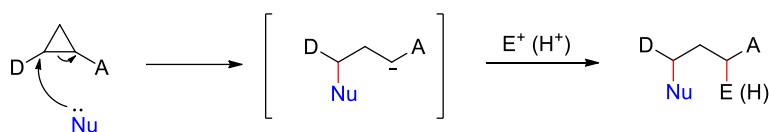
<sup>101</sup> (a) Chiba, H.; Kitazume, K.; Yamada, S.; Endo, T. *J. Polym. Sci. A* **2016**, *54*, 39-43. (b) Seuyep N., D. H.; Szopinski, D.; Luinstra G. A.; Theato, P. *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 5823-5828. (c) Ata, S.; Mal, D.; Singha, N.K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 14486-14494. (d) Seuyep N., D. H.; Luinstra G. A.; Theato, P. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2724-2730. (e) Singha, N. K.; Kavitha, A.; Sarker, P.; Rimmer, S. *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 3049-3051.

<sup>102</sup> Para revisiones sobre cicloadición / anulación de ciclopropanos, véase, por ejemplo: (a) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655-671. (b) Gao, Y.; Fu, X.-F.; Yu, Z.-X. *Top. Curr. Chem.* **2014**, *346*, 195-232. (c) Jiao, L.; Yu, Z.-X.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6842-6848. (d) Mel'nikov, M. Y.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Mendeleev Commun.*, **2011**, *21*, 293-301. (e) Lebold, T. P.; Kerr, M. A.; *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1797-1812. (f) Agrawal, D.; Yadav, V. K.; *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 6471-6488.

<sup>103</sup> (a) Sabbatani, J.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6780-6783. (b) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642-8650.

compuestos que contienen dobles o triples enlaces para dar lugar a la formación de nuevos anillos de cinco eslabones carbo- o heterocíclicos altamente sustituidos.<sup>107</sup> Del mismo modo, los ciclopropanos D-A también reaccionan con dipolos de tres átomos, como nitronas<sup>108</sup> u otros ciclopropanos D-A,<sup>109</sup> mediante reacciones de cicloadición [3+3] que conducen a la obtención de ciclos de seis eslabones.

Las aperturas de anillo por reacción con nucleófilos es una de las transformaciones más sencillas que pueden experimentar los ciclopropanos D-A. La transformación tiene lugar mediante la adición de un nucleófilo sobre el carbono electrodéficiente del ciclo. Como resultado se genera un carbanión que resulta estabilizado por el grupo aceptor de electrones que al que se encuentra unido. Por último, la carga negativa puede neutralizarse mediante un proceso de protonación o verse capturada por un electrófilo presente mediante un proceso tándem (Esquema 63).



**Esquema 63.** Apertura de ciclopropanos D-A con nucleófilos

Se pueden encontrar trabajos en la literatura en los que se llevan a cabo aperturas de ciclopropanos D-A empleando distintos nucleófilos. El empleo de heteronucleófilos<sup>110</sup> para tal fin se encuentra ampliamente estudiado y constituye una buena forma de obtener nuevos compuestos nitrogenados<sup>110a</sup> u oxigenados,<sup>110b-d</sup> entre otros. Por otra parte, la apertura de ciclopropanos D-A mediante el empleo de nucleófilos carbonados abarca, con diferencia, la mayoría de las investigaciones de este tipo de química y han sido revisadas recientemente.<sup>100</sup> A continuación, se detallan algunas de las investigaciones más relevantes que se han descrito recientemente (2014 en adelante).

<sup>104</sup> (a) Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215-3218. (b) Lebold, T. P.; Kerr, M. A.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4354-4357. (c) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201.

<sup>105</sup> (a) Pagenkopf, B. L.; Vemula, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2561-2567. (b) Cui, B.; Ren, J.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 790-796. (c) Sathishkannan, G.; Srinivasan, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6002-6005.

<sup>106</sup> (a) Takemoto, Y.; Yamagata, S.; Furuse, S.-I.; Iwata, C. *Chem. Commun.* **1998**, *0*, 651-652. (b) Ha, J. D.; Lee, J.; Blackstock, S. C.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8510-8514.

<sup>107</sup> (a) Tamaki, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12067-12070. (b) Takasu, K.; Nagao, S.; Ihara, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2376-2380. (c) Venkatesh, C.; Singh, P. P.; Ila, H.; Junjappa, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *23*, 5378-5386.

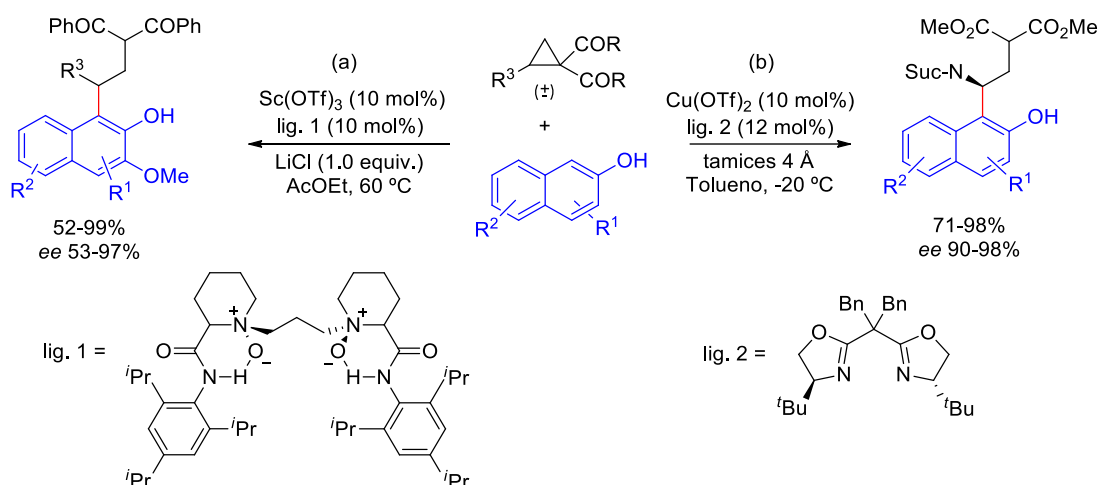
<sup>108</sup> (a) Kerr, M. A. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 476-487. (b) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953-955. (c) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023-3026.

<sup>109</sup> Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Chagarovskiy, A. O.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8852-8868.

<sup>110</sup> Para una revisión reciente acerca de la apertura de ciclopropanos D-A con nucleófilos nitrogenados, véase: (a) Budynina, E. M.; Ivanov, K. L.; Sorokin, I. D.; Melnikov, M. Y. *Synthesis* **2017**, *49*, 3035-3068. Para revisiones acerca de la apertura de ciclopropanos D-A con nucleófilos oxigenados, véase: (b) Talukdar, R.; Saha, A.; Ghorai, M. K. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 445-453. (c) Ganesh, V.; Sridhar, P. R.; Chandrasekaran, S. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 417-430. (d) Harvey, J. E.; Hewitt, R. J.; Moore, P. W.; Somarathne, K.K. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *86*, 1377-1399.

### A. Adición de sistemas aromáticos ricos en electrones

Los sistemas aromáticos ricos en electrones han sido empleados con profusión en reacciones de aperturas de ciclopropanos. Desde el punto de vista del nucleófilo, la apertura de anillo de ciclopropano tiene lugar mediante reacciones de tipo Friedel-Crafts. Entre los estudios más recientes, se recoge en la bibliografía el empleo de  $\beta$ -naftoles. Feng estudió su adición a dicetonas ciclopropílicas haciendo uso de un complejo catalítico formado por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y un ligando quirral, el cual permitió a los autores obtener el producto de apertura con buenos excesos enantioméricos (Esquema 64a).<sup>111</sup> Por su parte, Wang utilizó  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  para catalizar la adición de  $\beta$ -naftoles a ciclopropanos D-A (Esquema 64b).<sup>112</sup> En esta ocasión, la parte donadora del ciclopropano estuvo constituida por una amina, lo cual se tradujo en la obtención de derivados del ácido  $\gamma$ -aminobutírico. Los autores también emplearon un ligando quirral para conseguir, partiendo del ciclopropano racémico, muy buenos excesos enantioméricos en algunos casos.



**Esquema 64.** Apertura de ciclopropanos D-A con  $\beta$ -naftoles

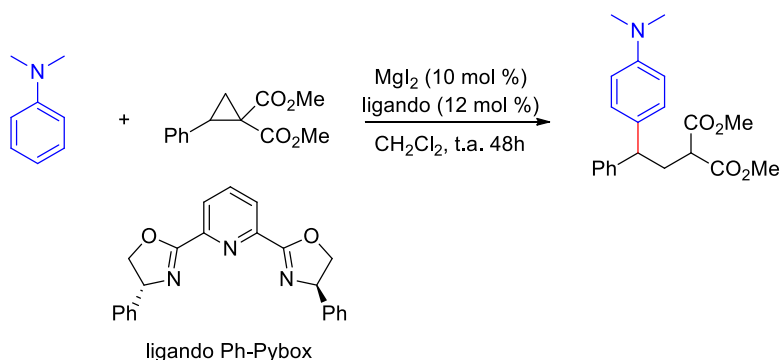
Kim estudió en 2015 la arilación de ciclopropanos D-A empleando aminas aromáticas.<sup>113</sup> La reacción precisó de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  como catalizador y condujo a la obtención de una amplia variedad de 1,1-diarilalcanos con rendimientos entre moderados y buenos (29-87%). Adicionalmente, el intento de llevar a cabo la reacción de manera asimétrica llevó a los autores a ensayar la reacción en presencia de un catalizador quirral. Así, la reacción entre dimetil 2-fenilciclopropano-1,1-dicarboxilato de metilo y *N,N*-dimetilanilina en presencia de  $(\text{Ph-Pybox})\text{MgI}_2$  como catalizador quirral condujo a la formación del producto de apertura con un 31% de rendimiento y una relación enantiomérica 77:23 (Esquema 65).

<sup>111</sup> Zhu, M.; Wang, D.-C.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15512-15516.

<sup>112</sup> Xia, Y.; Chang, F.; Lin, L.; Xu, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1293-1296.

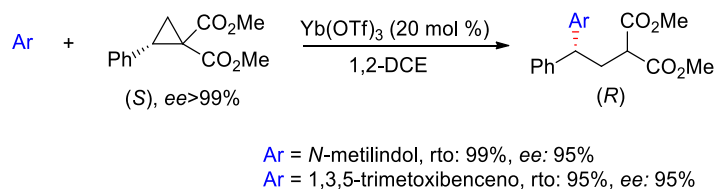
<sup>113</sup> Kim, A.; Kim, S.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6419-6422.





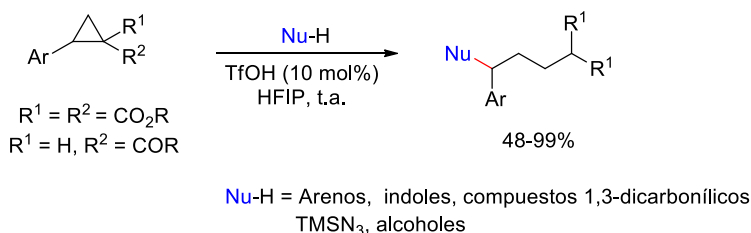
**Esquema 65.** Apertura de ciclopropanos D-A empleando aminas aromáticas

Por su parte, Ghorai utilizó  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  para llevar a cabo la apertura de varios ciclopropanos D-A empleando 1,3,5-trimetoxibenceno e indoles mediante alquilación de Friedel-Crafts (Esquema 66).<sup>114</sup> La reacción transcurrió con muy buenos rendimientos (75-99%) y además, se obtuvieron buenos excesos enantioméricos (95%) cuando se empleó un ciclopropano enantioméricamente enriquecido ( $ee > 99\%$ ).



**Esquema 66.** Apertura de ciclopropanos D-A empleando compuestos aromáticos

Moran y colaboradores describieron en 2018 la apertura de ciclopropanos D-A con varios nucleófilos empleando un sistema catalítico formado en esta ocasión por un ácido de Bronsted (Esquema 67).<sup>115</sup>



**Esquema 67.** Apertura de ciclopropanos D-A con nucleófilos catalizada por TfOH

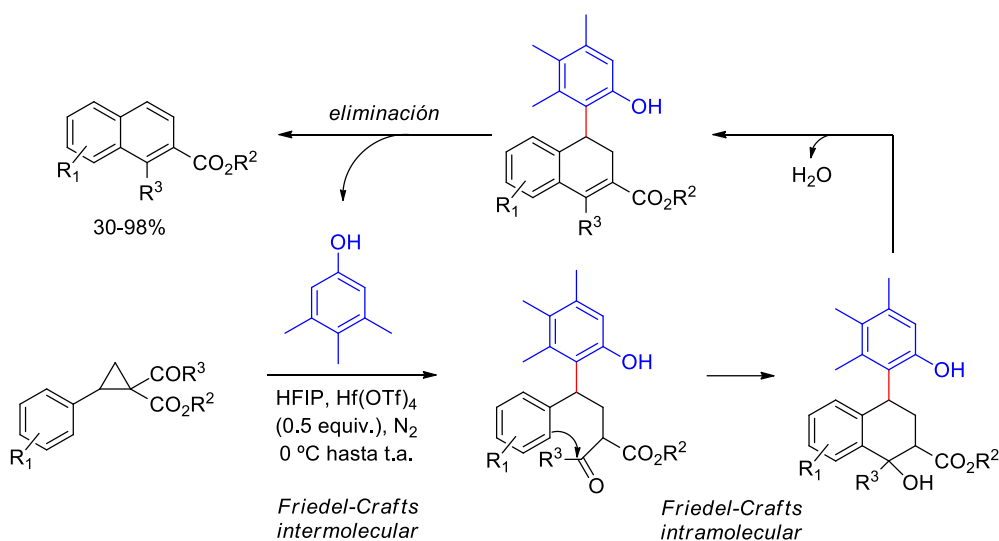
El que mejores resultados arrojó fue el ácido trifluorometanosulfónico ( $\text{TfOH}$ ) en hexafluoroisopropanol (HFIP). La reacción tuvo lugar sobre una amplia gama de ciclopropanos, incluidos aquellos cuya componente donadora estaba formada por anillos aromáticos pobres en electrones. De igual manera, se utilizaron ciclopropanos cuya parte aceptora consistió tanto en dos grupos éster como en un único grupo cetona. En cuanto a los nucleófilos empleados, los autores no solo utilizaron sistemas

<sup>114</sup> Talukdar, R.; Saha, A.; Tiwari, P. D.; Ghorai, M. K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 613-624.

<sup>115</sup> Richmond, E.; Vukovic, V. D.; Moran, J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 574-577.

aromáticos ricos en electrones, sino que también tuvieron éxito al emplear compuestos 1,3-dicarbonílicos así como azidas u alcoholes. De esta forma, pudieron acceder a una gran cantidad de compuestos de naturaleza muy diversa con rendimientos que fueron entre buenos y excelentes.

Xu y colaboradores emplearon 3,4,5-trimetilfenol para llevar a cabo aperturas de anillo de ciclopropanos D-A mediante alquilación de Friedel-Crafts.<sup>116</sup> Destaca el empleo de este fenol únicamente en cantidades catalíticas, ya que resultó eliminado en una de las etapas posteriores de la secuencia sintética que condujo a la obtención de naftalenos. De esta forma, el 3,4,5-trimetilfenol que se elimina pudo volver a entrar en el ciclo catalítico provocando la apertura de una nueva molécula de ciclopropano (Esquema 68).



**Esquema 68.** Apertura de ciclopropanos D-A con β-naftoles

De entre los múltiples compuestos aromáticos ricos en electrones utilizados para realizar aperturas de ciclopropanos D-A destaca el empleo de indoles. El esqueleto de indol se encuentra presente en una gran cantidad de moléculas bioactivas, entre las que se encuentran alcaloides, péptidos u otros productos naturales, así como en múltiples compuestos de origen sintético.<sup>117</sup> El interés de este esqueleto heterocíclico unido a sus propiedades electrodonadoras, ha ocasionado que su empleo como nucleófilo en reacciones de apertura de ciclopropanos D-A resulte habitual.

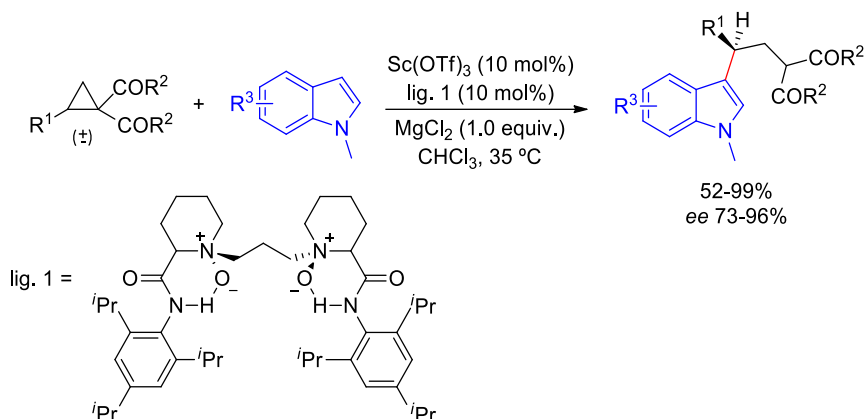
Entre los ejemplos más recientes se encuentra el trabajo desarrollado por Feng y colaboradores en 2018, en el cual se describe la apertura de varias dicetonas ciclopropílicas empleando distintos derivados de *N*-metilindol.<sup>118</sup> Los autores utilizaron

<sup>116</sup> Ma, H.; Hu, X.-Q.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6666-6669.

<sup>117</sup> Para revisiones, véase: (a) Kaur, J.; Utreja, D.; Ekta; Jain, N.; Sharma, S. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *16*, 17-37. (b) Ciulla, M. G.; Kumar, K. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3223-3233. (c) Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421-441.

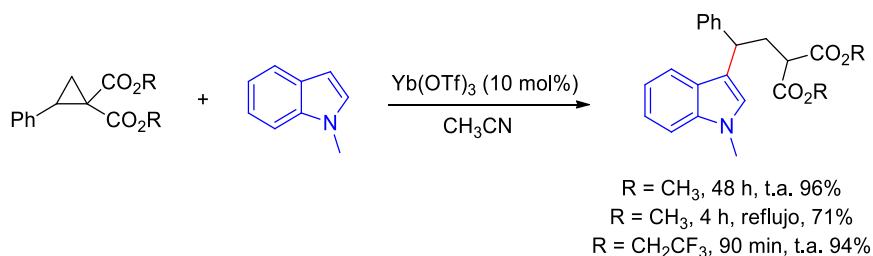
<sup>118</sup> Chang, F.; Lin, L.; Xia, Y.; Zhang, H.; Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2608-2612.

Sc(OTf)<sub>3</sub> junto con un ligando quiral para lograr aperturas de anillo con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 69).



**Esquema 69.** Apertura de ciclopropanos D-A con indoles

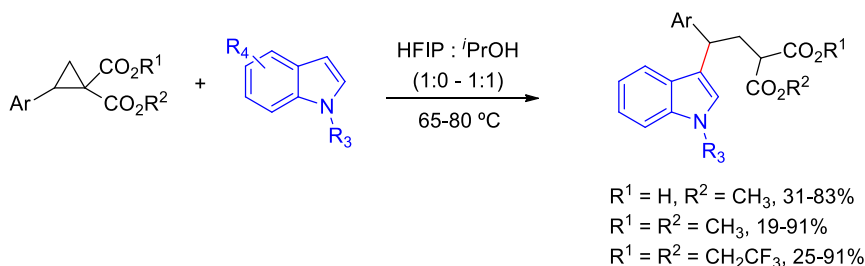
Kerr describió en 2015 la síntesis de ciclopropanos D-A cuya parte aceptora consistía en dos grupos CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.<sup>119</sup> Los autores evaluaron la reactividad de estos ciclos mediante apertura con *N*-metilindol bajo catálisis de Yb(OTf)<sub>3</sub> (Esquema 70).



**Esquema 70.** Apertura de ciclopropanos D-A con indoles

En comparación con sus correspondientes análogos metílicos (con dos grupos CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> en su parte donadora), el empleo de estos novedosos compuestos fluorados permitió disminuir los tiempos y las temperaturas de reacción considerablemente.

Más adelante en 2018, Kerr utilizó nuevamente indoles para realizar la apertura del anillo de varios ciclopropanos en ausencia de catalizador (Esquema 71).<sup>120</sup>

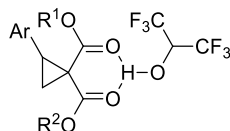


**Esquema 71.** Apertura de ciclopropanos D-A con indoles

<sup>119</sup> Armstrong, E. L.; Kerr, M. A. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1045-1047.

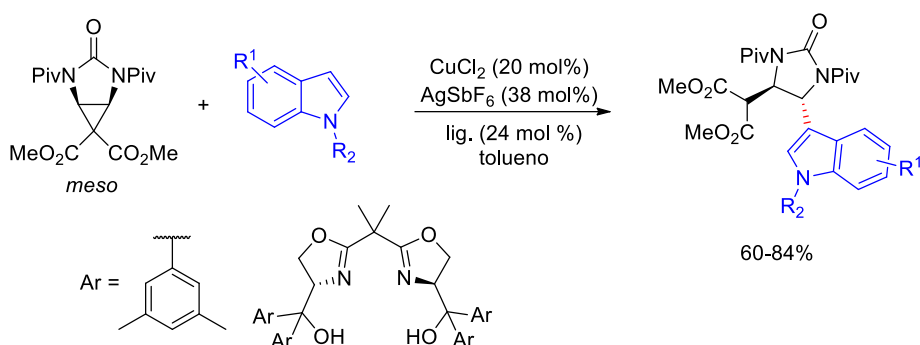
<sup>120</sup> Irwin, L. C.; Renwick, C. R.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 6235-6242.

De nuevo, los autores volvieron a emplear ésteres fluorados, así como los derivados metílicos correspondientes. Además, la reacción también tuvo lugar cuando uno de los grupos éster fue sustituido por un grupo ácido carboxílico. En todos los casos, la reacción se llevó a cabo en presencia de hexafluoroisopropanol (HFIP), el cual es un excelente donador de hidrógeno. En estos casos, la activación del ciclopropano se produce por formación de puentes de hidrógeno (gracias al HFIP) entre los dos grupos carbonilo de la parte aceptora (Figura 12).



**Figura 12.** Activación del ciclopropano por enlace de hidrógeno con HFIP

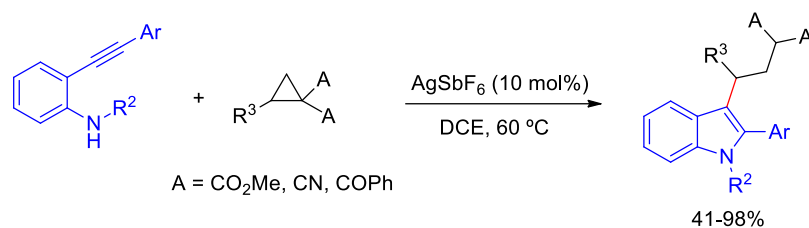
Waser y colaboradores emplearon indoles para llevar a cabo la desimetrización enantioselectiva de ciclopropanos *meso*. La reacción transcurrió en presencia de CuCl<sub>2</sub>, AgSbF<sub>6</sub> y un ligando quiral, gracias al cual se obtuvo el producto final con excelentes relaciones diastereoméricas (>20:1) y muy buenas relaciones enantioméricas (88.8:11.2 – 96:4). Los autores emplearon ciclopropanos derivados de urea, donde los átomos de nitrógeno ejercieron el papel donador (Esquema 72). De esta forma, se tuvo acceso a varios derivados de urea, cuyo esqueleto es importante debido a su presencia en múltiples productos naturales y compuestos bioactivos.



**Esquema 72.** Desimetrización de ciclopropanos D-A *meso* con indoles

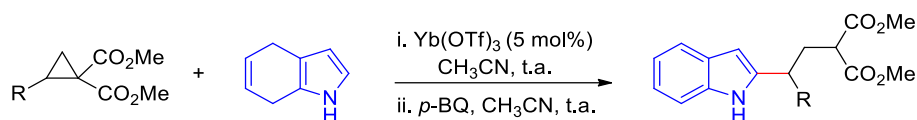
Por su parte en 2016, Singh combinó en una única etapa de reacción la síntesis de indoles y el empleo de éstos para abrir ciclopropanos D-A.<sup>121</sup> De esta forma, los autores emplearon indoles generados directamente *in situ* (a través de 2-etinilanilinas-*N*-protegidas) en la apertura de diferentes ciclopropanos D-A mediante un proceso en cascada, sin la necesidad de aislar el indol intermedio (Esquema 73). La reacción precisó de AgSbF<sub>6</sub>, el cual tuvo una doble función. Por un lado, activar el triple enlace originando la formación del anillo de indol. Por otro lado, activar el ciclopropano facilitando su apertura por parte del indol recién generado.

<sup>121</sup> Karmakar, R.; Suneja, A.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2636-2639.



**Esquema 73.** Apertura de ciclopropanos D-A con 2-etinilanilinas

En todas las investigaciones mencionadas hasta el momento, la apertura de anillo de ciclopropano se produjo a través de la posición C-3 del anillo de indol. Por su parte, Kilic fue capaz de obtener indoles funcionalizados en la posición C-2 mediante apertura de ciclopropanos D-A.<sup>122</sup> Para ello, empleó como nucleófilo 4,7-dihidroindol, en realidad un pirrol  $\alpha,\beta$ -difuncionalizado, el cual condujo, tras posterior oxidación con *p*-benzoquinona (*p*-BQ), a una serie de índoles funcionalizados en posición C-2 con muy buenos rendimientos (70-96%) (Esquema 74).



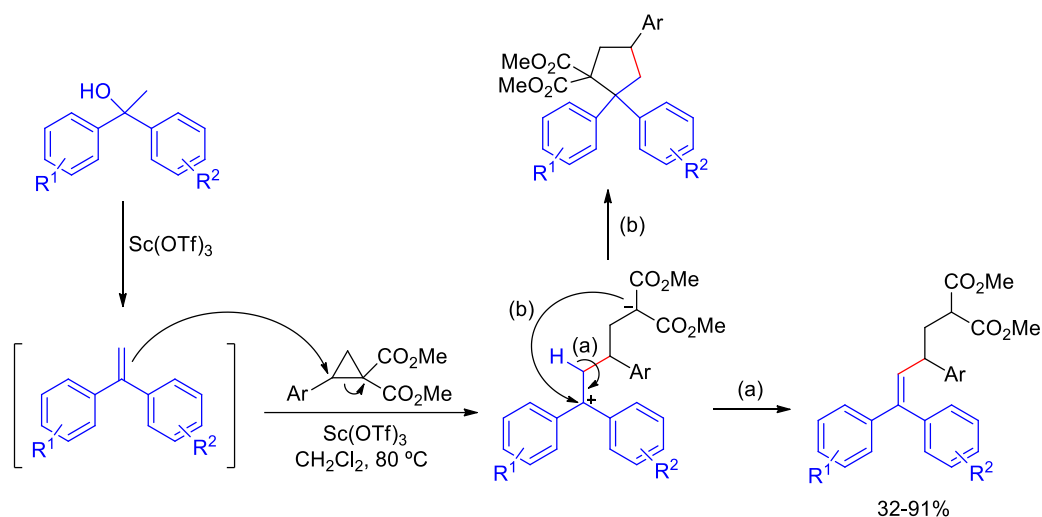
**Esquema 74.** Apertura de ciclopropanos D-A con 4,7-dihidroindol

**B. Adición de alquenos y alquinos**

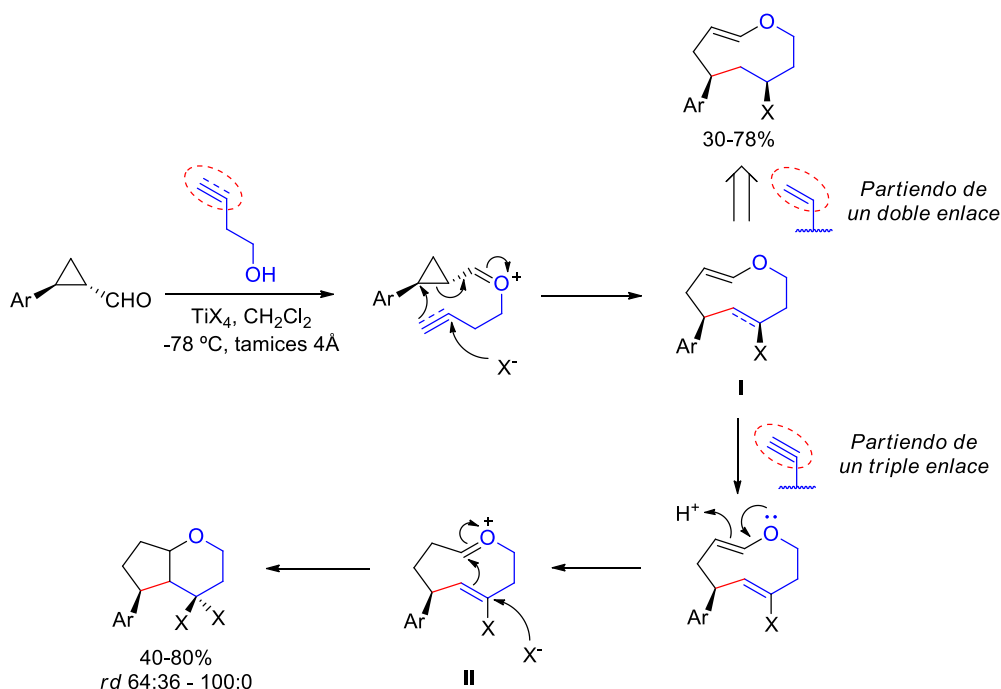
Estudios recientes en este contexto han puesto de manifiesto la posibilidad de llevar a cabo aperturas de ciclopropanos D-A con derivados del 1,1-difeniletanol.<sup>123</sup> La reacción fue catalizada por Sc(OTf)<sub>3</sub> y condujo a la obtención de un amplio número de olefinas polisustituidas con muy buenos rendimientos en algunos casos. Los autores propusieron que la auténtica especie nucleófila consistía en derivados de 1,1-difenileteno, formados *in situ* por deshidratación de los correspondientes 1,1-difeniletanoles en presencia de Sc(OTf)<sub>3</sub> (Esquema 75). De esta forma, la apertura de ciclopropano se produjo por adición de la olefina recientemente generada, provocando la formación de un carbocatión diarílico, cuya desprotonación originó la aparición de un nuevo doble enlace C=C (Esquema 75a). Sin embargo, en algunas ocasiones los autores obtuvieron cantidades variables del producto formal de adición [3+2]. Este compuesto se formaría por interacción entre las cargas negativa y positiva generadas durante la apertura, dando lugar a la aparición de ciclopentanos (Esquema 75b). La formación de un producto u otro dependió de los sustituyentes presentes en los reactivos de partida.

<sup>122</sup> Kilic, H.; Dalkilic, O. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 3737-3740.

<sup>123</sup> (a) He, Y.; Zhu, X.; Hu, C.; Hong, G.; Wang, L. *Chemistry Select* **2019**, *4*, 1437-1440. (b) Zu, X.; Hong, G.; Hu, C.; Wu, S.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1547-1551.



Banerjee y colaboradores describieron la apertura de ciclopropanos D-A empleando dobles y triples enlaces. En su trabajo de 2018 se describe el empleo de 3-buten-1-ol y 3-butin-1-ol para realizar la apertura de diferentes ciclopropan-carbaldehídos (Esquema 76).<sup>124</sup>



**Esquema 76.** Apertura de ciclopropanos D-A nucleófilos con dobles y triples enlaces

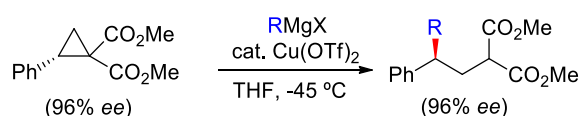
La reacción tuvo lugar en presencia de un tetrahaluro de titanio ( $\text{TiX}_4$ ) que favoreció la apertura del anillo. En primera instancia, tuvo lugar la formación de un catión oxocarbenio por interacción entre el aldehído y el grupo hidroxilo del buten- o butinol. A continuación, el doble o triple enlace provocó la apertura de anillo de manera

<sup>124</sup> Kumar, P.; Dey, R.; Banerjee, P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5163-5166.

intramolecular. Esta apertura se produjo a través del carbono terminal del doble o triple enlace, al mismo tiempo que se adicionó un anión  $X^-$  proveniente del  $TiX_4$  al carbono contiguo. De esta forma se originó el compuesto cíclico de nueve eslabones **I**. Cuando se partió inicialmente de 3-buten-1-ol, el compuesto **I** consistió en un derivado de (*E*)-hexahidro oxonina, el cual fue obtenido con rendimientos entre moderados y buenos. Sin embargo, cuando se partió de 3-buten-1-ol, el intermedio **I** evolucionó hacia otro producto diferente. Así, la protonación del doble enlace contiguo al oxígeno en **I** origina la formación de un nuevo catión oxocarbenio (**II**). Seguidamente, la adición de la olefina endocíclica al catión oxocarbenio y el simultáneo ataque de otro anión halogenuro condujeron a la formación de un biciclo. De esta forma, los autores tuvieron acceso a varios octahidrociclopenta[*b*]piranos con rendimientos buenos y diastereoselectividades que llegaron a ser totales en algún caso.

### C. Adición de compuestos organometálicos

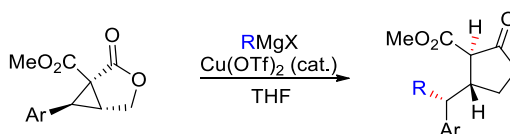
Recientemente se han descrito aperturas de anillos de ciclopropano empleando compuestos organometálicos. Concretamente, Nishii y colaboradores estudiaron la adición de organocupratos sobre ciclopropanos D-A.<sup>125</sup>



**Esquema 77.** Apertura de anillo de ciclopropanos quirales

Para ello comenzaron estudiando la reacción de apertura de (*R*)-2-fenilciclopropano-1,1-dicarboxilato de dimetilo con diferentes magnesianos alquílicos usando  $Cu(OTf)_2$  como catalizador (Esquema 77). El resto alquilo se adicionó al ciclopropano provocando la apertura del anillo y dando lugar a los correspondientes compuestos de cadena abierta. Es importante destacar que el exceso enantiomérico presente en el ciclopropano inicial se mantuvo una vez que tuvo lugar la apertura. Los estudios llevados a cabo acerca de la configuración del centro quiral permitieron determinar que la reacción transcurrió con inversión de la configuración.

Adicionalmente, se estudió la apertura estereocontrolada de varios ciclopropanos bicíclicos [3.1.0] donde el anillo de ciclopropano y el anillo de  $\gamma$ -butirolactona compartían uno de sus enlaces (Esquema 78).



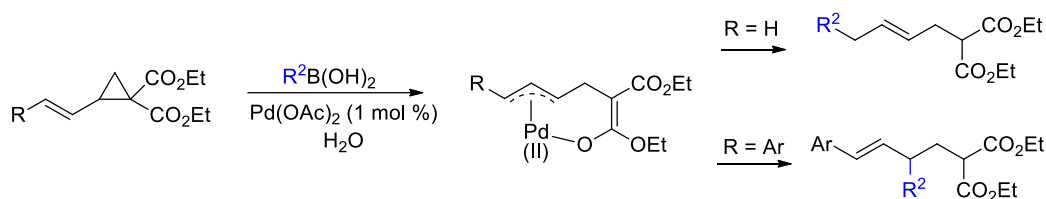
**Esquema 78.** Apertura de anillo de ciclopropanos bicíclicos quirales

<sup>125</sup> Takada, S.; Saito, T.; Iwata, K.; Nishii, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 1225-1229.

La reacción de apertura tuvo lugar con inversión de la configuración, mientras que el enolato formado en esta etapa fue protonado selectivamente por una de sus dos caras diastereotópicas, obteniéndose mayoritariamente el isómero *trans* (*rd* = 93:7 – 99:1).

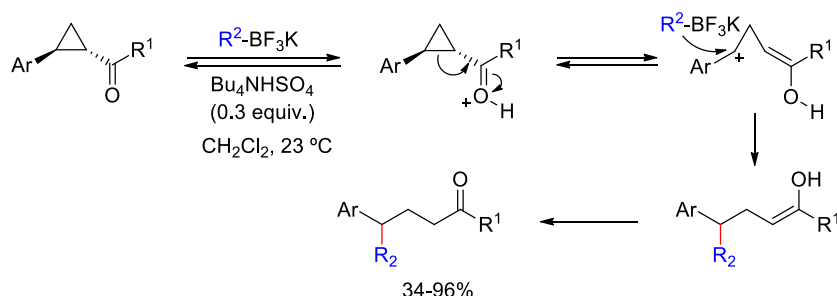
#### D. Adición de compuestos de boro

En cuanto al empleo de derivados de boro en reacciones de apertura de ciclopropanos, la investigación llevada a cabo por Hayland<sup>126</sup> en 2015 describe la apertura de vinilciclopropan-1,1-dicarboxilatos de etilo empleando ácidos aril- y alquénilborónicos bajo catálisis con nanopartículas de Pd(0) en medio acuoso.<sup>127</sup> De este modo, se produjo la apertura del ciclopropano vinílico por parte de las especies de Pd(0) dando lugar a complejos de tipo alilpaladio(II), susceptibles de sufrir el ataque nucleófilo por parte del fragmento carbonado del ácido borónico en dos posiciones distintas. En este caso, la sustitución del doble enlace del vinilciclopropano de partida controló la regioquímica de la reacción. Tal y como se puede apreciar en el Esquema 79, el empleo de vinilciclopropanos sin sustitución en la olefina condujo mayoritariamente al compuesto lineal, mientras que la presencia de un grupo arilo como sustituyente del doble enlace originó la formación de compuestos ramificados.



**Esquema 79.** Apertura de ciclopropanos D-A con ácidos borónicos catalizada por Pd(0)

En 2016, y basándose en los resultados obtenidos durante la presente tesis doctoral que se exponen más adelante en la memoria y ya publicados en esa fecha, May empleó alquénil-, alquínil- y (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos para realizar aperturas de ciclopropanos D-A (Esquema 80).<sup>128</sup>



**Esquema 80.** Apertura de ciclopropanos D-A con organotrifluoroboratos potásicos

<sup>126</sup> Yin, J.; Hyland, C. J. T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6529-6536.

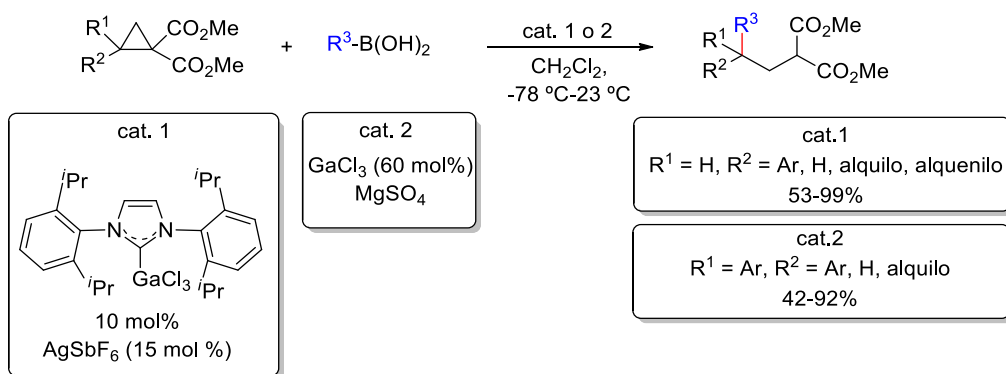
<sup>127</sup> Zhao, J.; Ye, J.; Zhang, Y. J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 491-498.

<sup>128</sup> Nguyen, T. N.; Nguyen, T. S.; May, J. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3786-3789.



En su caso, los ciclopropanos elegidos disponían únicamente de un grupo cetona como parte aceptora, mientras que la parte donadora estaba formada por anillos de indol u otros sistemas aromáticos ricos en electrones. Los autores utilizaron Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> como activante con el objetivo de protonar el oxígeno de la cetona favoreciendo así la apertura del anillo. Sin embargo, la protonación provocó que la apertura de anillo tuviera lugar antes de que se produjera la adición del organotri fluoroborato potásico, originando la formación de un carbocatión. La ausencia de control estereoquímico en la adición sobre el mencionado carbocatión tuvo como consecuencia la formación de los productos en forma de racemato.

Posteriormente, May y colaboradores emplearon ácidos aril- y alquenilborónicos para realizar la apertura de una amplia variedad de ciclopropanos D-A.<sup>129</sup> En esta ocasión, la parte aceptora consistió en dos grupos éster, mientras que la parte donadora toleró una amplia variedad de sustituyentes (Esquema 81).



**Esquema 81.** Apertura de ciclopropanos D-A con organotri fluoroboratos potásicos

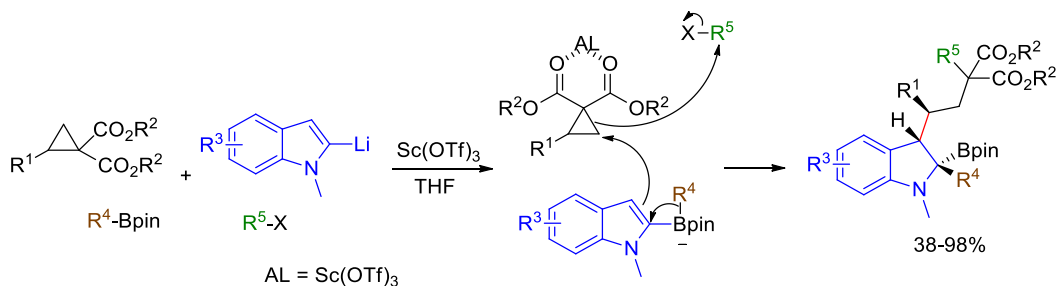
Así por ejemplo, la reacción tuvo lugar con anillos pobres en electrones, así como con sustituyentes alquilo. Del mismo modo, se obtuvieron buenos resultados al emplear ciclopropanos totalmente sustituidos en el carbono electrófilo, así como aquellos que carecían de sustitución en dicho carbono. Los autores utilizaron en esta ocasión GaCl<sub>3</sub> como catalizador, el cual se encargó de favorecer la apertura del anillo actuando como ácido de Lewis. Igual que ocurrió en su investigación anterior, el exceso enantiomérico presente en el ciclopropano inicial se perdió durante la apertura, y los productos finales fueron obtenidos en forma de racematos. Una vez más, la apertura inicial del ciclopropano por efecto del catalizador originó la aparición de un carbocatión que sufrió la adición del fragmento carbonado del ácido borónico sin preferencia estereoquímica alguna.

En un proceso relacionado, Studer y colaboradores publicaron en 2018 la reacción multicomponente entre ciclopropanos D-A, boronatos, 2-litioindoles y haluros de alquilo.<sup>130</sup> La reacción transcurrió en presencia de Sc(OTf)<sub>3</sub> y condujo a la obtención de varias indolinas con tres centros estereogénicos contiguos, los cuales fueron generados

<sup>129</sup> Nguyen, T. N.; May, J. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 112-115.

<sup>130</sup> Das, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 4053-4057.

en una única etapa de manera totalmente diastereoselectiva y con excelente estereoespecificidad. La reacción comenzó con la adición de 2-litioindol al boronato, provocando su activación en forma de borato. Acto seguido, el resto unido al boro migró a la posición contigua generando una carga negativa que provocó la apertura de anillo de ciclopropano, el cual se encontraba activado por la presencia de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ . Por último, la carga negativa generada durante la apertura fue capturada por un haluro de alquilo (Esquema 82). Los productos se obtuvieron con rendimientos muy elevados. Cabe destacar la presencia del grupo boronato en los productos finales, lo cual supone una ventaja significativa con vistas a futuras modificaciones.

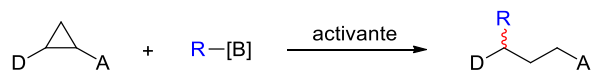


**Esquema 82.** Apertura de ciclopropanos D-A mediante reacción multicomponente

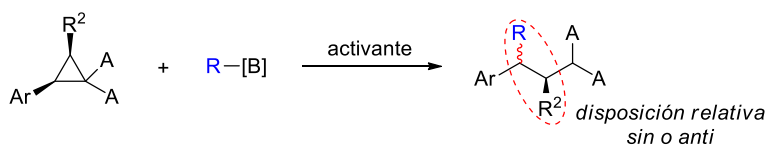
## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este capítulo consistirá en estudiar la apertura estereocontrolada de ciclopropanos D-A con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metales de transición. El estudio se organizará en torno a tres ejes:

- Evaluación del efecto de diferentes compuestos no metálicos como activadores del proceso: En primer lugar, se procederá a la búsqueda de activantes capaces de llevar a cabo esta transformación y a evaluar qué derivados de boro pueden ser empleados en la reacción de apertura de ciclopropanos D-A en versión racémica.

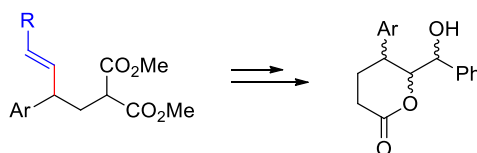


- Estudio de la estereoquímica durante la reacción de apertura: En segundo lugar, se investigará el curso estereoquímico de la reacción mediante la evaluación de la disposición relativa de los sustituyentes del producto final de apertura.



- Aplicación sintética de los productos finales: Por último, se aprovechará la funcionalización presente en los productos finales de apertura para obtener otros

productos que puedan resultar de interés. Concretamente, se tomará como objetivo final la síntesis diastereoselectiva de lactonas funcionalizadas, debido a la presencia abundante del anillo de  $\delta$ -lactona en diversos productos naturales biológicamente activos.<sup>131</sup>

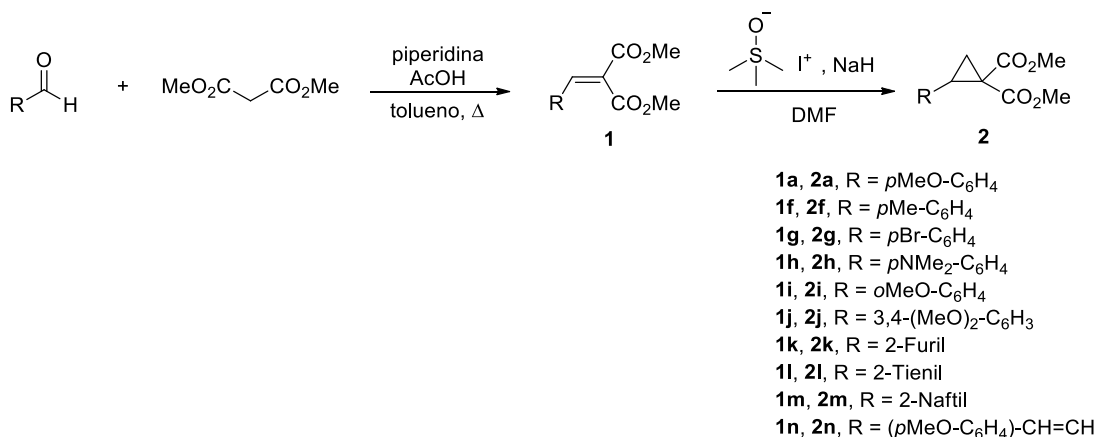


### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Los materiales de partida **2** se sintetizaron mediante una secuencia de dos reacciones a partir de los correspondientes aldehídos (Esquema 83).

Los ciclopropanos **2a**,<sup>132</sup> **2f**,<sup>132</sup> **2g**,<sup>132</sup> **2h**,<sup>133</sup> **2i**,<sup>134</sup> **2j**,<sup>135</sup> y **2k-n**<sup>136</sup> se prepararon a través de la secuencia tándem Knoevenagel / Corey-Chaykovsky siguiendo procedimientos previamente descritos.



**Esquema 83.** Síntesis de los ciclopropanos **2**

Así, en una primera etapa, se obtuvieron los arilidenmalonatos **1** haciendo reaccionar los aldehídos correspondientes con malonato de dimetilo en tolueno a reflujo (reacción

<sup>131</sup> Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 225-236.

<sup>132</sup> Novikov, R. A.; Tarasova, A. V.; Korolev, V. A.; Timofeev, V. P.; Tomilov, Y. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3187-3191.

<sup>133</sup> Skvorcova, M.; Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2902-2904.

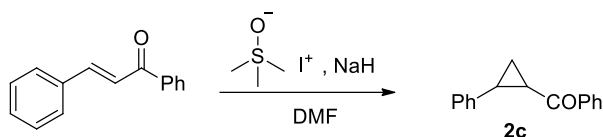
<sup>134</sup> Zhang, H.-H.; Luo, Y.-C.; Wang, H.-P.; Chen, W.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4896-4899.

<sup>135</sup> Ivanov, K. L.; Villemson, E. V.; Budynina, E. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y. *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21, 4975-4987.

<sup>136</sup> Talukdar, R.; Tiwari, D. P.; Saha, A.; Ghorai, M. K. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3954-3957.

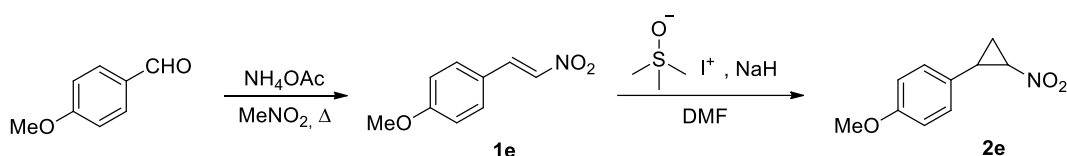
de Knoevenagel).<sup>137</sup> El posterior tratamiento de los intermedios **1** con yoduro de trimetilsulfoxonio en medio básico condujo a la formación de los compuestos **2** (ciclopropanación de Corey-Chaykovsky).<sup>138</sup>

El material de partida **2c**<sup>139</sup> se sintetizó por ciclopropanación de Corey-Chaykovsky a partir de chalcona (Esquema 84).



**Esquema 84.** Síntesis del ciclopropano **2c**

El ciclopropano **2e** se sintetizó siguiendo la secuencia que se muestra en el Esquema 85.



**Esquema 85.** Síntesis del ciclopropano **2e**

En una primera etapa, se obtuvo el nitroalqueno intermedio **1e** por reacción de Henry y posterior deshidratación empleando condiciones previamente descritas.<sup>140</sup> Seguidamente, la ciclopropanación con yoduro de trimetilsulfoxonio del doble enlace recientemente formado permitió obtener el compuesto **2e** con un rendimiento global del 64%.

Por su parte, **2ñ** se preparó a partir de la 4-metoxichalcona (previamente sintetizada por condensación aldólica entre 4-anisaldehído y acetofenona)<sup>141</sup> siguiendo el procedimiento que se muestra en el Esquema 86. La adición conjugada de malonato de dimetilo<sup>142</sup> seguida de tratamiento con yodo y DBU<sup>143</sup> permitió obtener exclusivamente el ciclopropano *trans*-**2ñ** con un rendimiento total del 72%.

<sup>137</sup> (a) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596-2619. (b) Ebitani, K. *Comprehensive Organic Synthesis* (2ª Edición) **2014**, *2*, 571-605.

<sup>138</sup> Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Iysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609-2651.

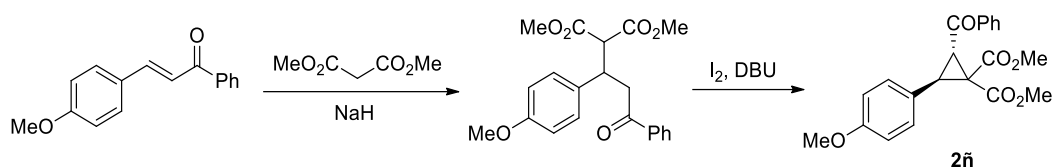
<sup>139</sup> Ciaccio, J. A.; Aman, C. E. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1333-1341.

<sup>140</sup> Özdemir, H. S.; Sahin, E.; Çakici, M.; Kiliç, H. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 2882-2890.

<sup>141</sup> Zhang, X.; Kang, J.; Niu, P.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. J. *Org. Chem.* **2014**, *79*, 10170-10178.

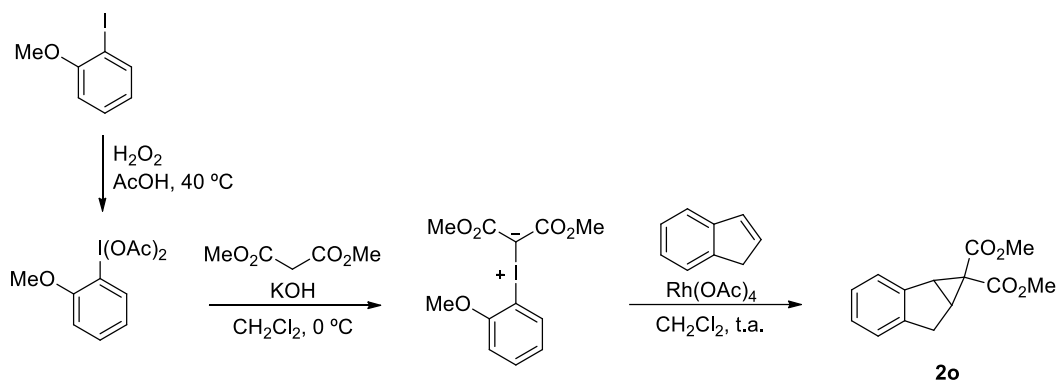
<sup>142</sup> Murai, K.; Matsushita, T.; Nakamura, A.; Hyogo, N.; Nakajima, J.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2526-2529.

<sup>143</sup> Sathishkannan, G.; Srinivasan, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6002-6005.



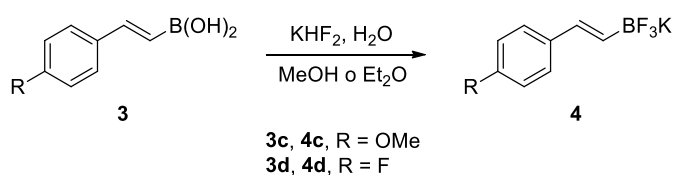
**Esquema 86.** Síntesis del ciclopropano **2ñ**

El ciclopropano **2o**<sup>144</sup> se sintetizó a partir de 1-yodo-2-metoxibenceno, indeno y malonato de dimetilo siguiendo una secuencia de tres reacciones previamente descrita (Esquema 87). La adición de malonato de dimetilo sobre el (diacetoxiyodo)areno (previamente generado por oxidación de 1-yodo-2-metoxibenceno) condujo a la formación del iluro de yodonio, el cual reaccionó con indeno a través de una cicloadición catalizada por Rh(OAc)<sub>4</sub> permitiendo la obtención del ciclopropano **2o** con un rendimiento total de 56%.



**Esquema 87.** Síntesis del ciclopropano **2o**

Los organotrifluoroboratos potásicos **4c**<sup>145</sup> y **4d**<sup>146</sup> se sintetizaron a partir de los correspondientes ácidos borónicos siguiendo un procedimiento previamente descrito (Esquema 88).



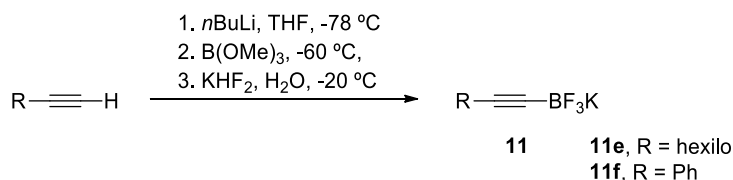
**Esquema 88.** Síntesis de los organotrifluoroboratos potásicos **4c** y **4d**

Los organotrifluoroboratos potásicos **11e** y **11f** se sintetizaron a partir de los correspondientes alquinos terminales siguiendo un procedimiento previamente descrito (Esquema 89).<sup>147</sup>

<sup>144</sup> Zhu, C.; Yoshimura, A.; Ji, L.; Wei, Y.; Nemykin, V. N.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3170-3173.

<sup>145</sup> Dubbaka, S. R.; Salla, M.; Bolisetti, R.; Nizalapur, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6496-6499.

<sup>146</sup> Gopula, B.; Chiang, C.-W.; Lee, W.-Z.; Kuo, T.-S.; Wu, P.-Y.; Hensche, J. P.; Wu, H.-L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 632-635.



**Esquema 89.** Síntesis de los organotrifluoroboratos potásicos **4c** y **4d**

### 3.2. ESTUDIO DEL EFECTO DE DIFERENTES ACTIVANTES EN LA REACCIÓN DE APERTURA DEL CICLOPROPANO **2a** CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Se inició la investigación empleando como material de partida el ciclopropano **2a**. La presencia de un grupo dador de electrones como el *p*-metoxifenilo y de dos grupos ésteres como aceptores (*pull-push*), le convierten en un ciclopropano activado para la apertura nucleófila y, por tanto, en un candidato ideal para el estudio de las condiciones generales de esta reacción. Para ello, se utilizaron el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) y el *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**) junto con los distintos activantes indicados inicialmente en el capítulo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

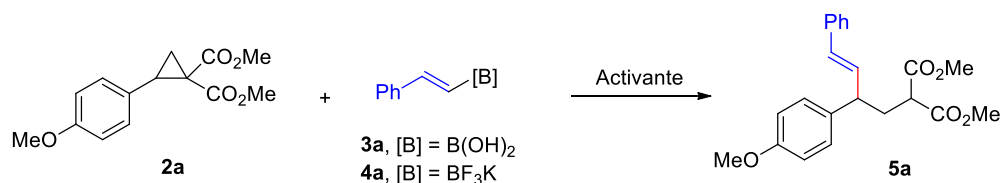
Cuando se usó el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) junto a cantidades variables de TFAA (Tabla 1, entradas 1-3) se observó la formación del producto de apertura **5a** con rendimientos de hasta 89%, alcanzado al usar un ligero exceso del nucleófilo (1.25 equiv.) y una cantidad subestequiométrica de TFAA (0.5 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.a. (Tabla 1, entrada 3). Por otro lado, el empleo de cantidades variables de ácido tartárico y de binaftol también condujo a la formación **5a**. Sin embargo, el rendimiento fue sensiblemente inferior (Tabla 1, entradas 4-8). En lo que respecta al empleo de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**), se observó que la reacción tuvo lugar al utilizar TFAA como activante, si bien los rendimientos fueron considerablemente más bajos (Tabla 1, entradas 9-12). En estos casos, ni el incremento de la temperatura ni de la cantidad de **4a** permitió elevar el rendimiento por encima del 32%. Por otro lado, cuando se utilizó BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como activante, los resultados fueron mejores (Tabla 1, entradas 13-15). Concretamente, el empleo de 2.0 equivalentes tanto de **4a** como de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C permitió el acceso al producto de apertura **5a** con 91% de rendimiento (Tabla 1, entrada 15). Al utilizar HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> se observó la descomposición total de los reactivos (Tabla 1, entradas 16-17). Por el contrario, el empleo de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> dio lugar a la formación de **5a**, aunque con un rendimiento muy inferior (Tabla 1, entrada 18).

Por lo tanto, se observó que fue posible llevar a cabo la reacción de apertura empleando tanto ácidos borónicos como organotrifluoroboratos potásicos. Después de estudiar los diferentes activantes, se llegó a la conclusión de que, en el caso de ácidos borónicos, las mejores condiciones consistieron en el empleo de 1.25 equivalentes de

<sup>147</sup> (a) Fisher, K. M.; Bolshan, Y. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 12676-12685.

ácido borónico junto a 0.5 equivalentes de TFAA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente (Tabla 1, entrada 3). Del mismo modo, en el caso de trifluoroboratos potásicos, las mejores condiciones consistieron en el empleo de 2.0 equivalentes tanto del organotrifluoroborato potásico como de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 ° C (Tabla 1, entrada 15). Seguidamente se procedió a emplear estas condiciones optimizadas para continuar explorando la extensión y las limitaciones de la reacción.

**Tabla 1.** Apertura del ciclopropano **2a** con ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) y *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**) en presencia de diferentes activantes



Entrada	3a/4a (equiv.)	Activante (equiv.)	Disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	Rto (%) <sup>a</sup>
1	3a (1.15)	TFAA (0.1) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	12
2	3a (1.15)	TFAA (0.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	67
3	3a (1.25)	TFAA (0.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	89
4	3a (2.00)	BINOL (0.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	34
5	3a (1.20)	BINOL (1.2) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	49
6	3a (2.00)	BINOL (0.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	46
7	3a (1.25)	Ác. Tartárico (1.0) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	53
8	3a (1.25)	Ác. Tartárico (1.2) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	60	0
9	4a (1.25)	TFAA (0.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	25
10	4a (3.0)	TFAA (1.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	32
11	4a (4.0)	TFAA (2.0) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	29
12	4a (5.0)	TFAA (2.5) <sup>b</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70	29
13	4a (4.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (4.0) <sup>c</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	75
14	4a (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.0) <sup>c</sup>	CH <sub>3</sub> CN	0	63
15	4a (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.0) <sup>c</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	91
16	4a (1.5)	HBF <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5) <sup>d</sup>	CH <sub>3</sub> CN	0	-
17	4a (1.5)	HBF <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5) <sup>d</sup>	CH <sub>3</sub> CN	t.a.	-
18	4a (1.5)	Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (0.5) <sup>e</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	24

a) Rendimiento del producto **5a** después de purificación mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice. b) Tiempo de reacción: 24 h. c) Tiempo de reacción: 1 hora a 0° C y después toda la noche a t.a. d) Tiempo de reacción: 15 minutos. e) Tiempo de reacción: 24-48 horas.

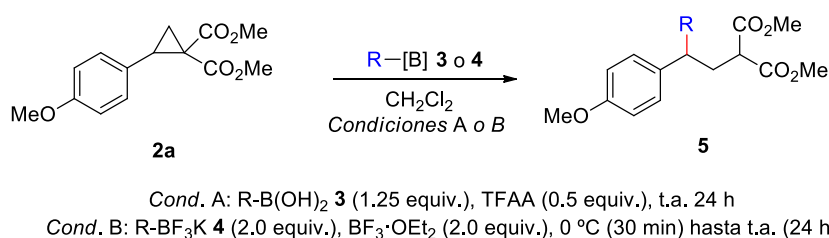
### 3.3. APERTURA DEL CICLOPROPANO **2a** CON DIFERENTES ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la apertura de **2a** con el ácido borónico **3a** (Tabla 1, entrada 3) y con el organotrifluoroborato potásico **4a** (Tabla 1, entrada 15), se procedió a estudiar el abanico de ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos potencialmente útiles en esta reacción.

#### 3.3.1. Apertura de **2a** con ácidos alquénilborónicos (**3**) y alquéniltrifluoroboratos potásicos (**4**)

A la vista de los resultados obtenidos en el epígrafe anterior, se procedió a utilizar nuevamente el ciclopropano **2a** como material de partida, y se estudió su reacción con otros ácidos alquénilborónicos (**3**) y alquéniltrifluoroboratos potásicos (**4**). Los resultados se recogen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Apertura del ciclopropano **2a** con distintos ácidos alquénilborónicos **3** y alquéniltrifluoroboratos potásicos **4**



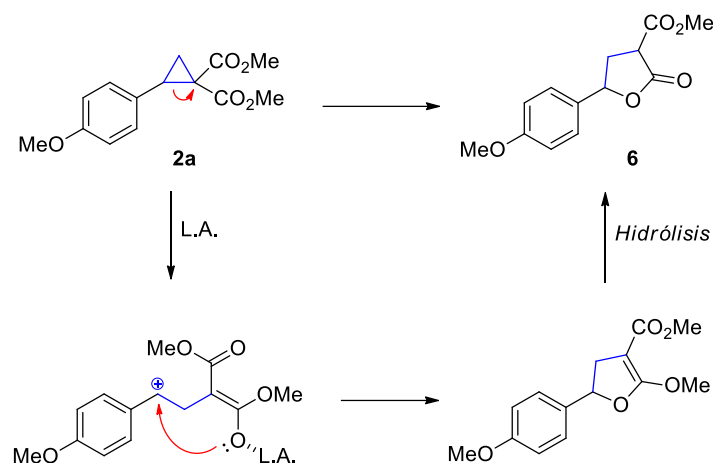
Entrada	R-[B]	3 / 4 (Condiciones)	5 (%) <sup>a</sup>
1		<b>3f</b> (A)	<b>5b</b> (94)
2		<b>3c</b> (A)	-
		<b>4c</b> (B)	<b>5c</b> (49)
3		<b>3d</b> (A)	<b>6</b> (59)
		<b>4d</b> (B)	<b>5d</b> (68)
4		<b>3e</b> (A)	<b>6</b> (65) + <b>5e</b> (5)
5		<b>3h</b> (A)	<b>6</b> (51)
6		<b>4k</b> (B)	<b>5f</b> (71)
7		<b>4l</b> (B)	<b>5g</b> (72)

a) Rendimiento del producto **5a** después de purificación mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice.

Se observó que la reacción transcurrió con buenos rendimientos en presencia de sustituyentes donadores de electrones en el anillo aromático (Tabla 2, entradas 1-2),



mientras que la presencia de sustituyentes electroaceptores se tradujo en una disminución del rendimiento, el cual descendió hasta el 68% al emplear *trans*-2-(4-fluorofenil)viniltrifluoroborato potásico (**4d**). Sin embargo, la reacción no tuvo lugar al emplear el correspondiente ácido borónico **3d**, obteniéndose en este caso el producto **6** (Tabla 2, entrada 3), cuya formación puede entenderse a través del curso de reacción propuesto en el Esquema 90.



**Esquema 90.** Curso de reacción propuesto para la formación de **6**

La presencia de TFAA conduce a la apertura del ciclopropano y, por consiguiente, a la aparición de un carbocatión bencílico susceptible de sufrir el ataque nucleófilo por uno de los átomos de oxígeno de uno de los dos grupos éster. Se formaría de esta manera un anillo de dihidrofuran que, tras hidrólisis, originaría la lactona final **6**.<sup>148</sup> El empleo de ácidos borónicos con sustituyentes electroaceptores, menos nucleófilos, permite que el ciclopropano inicial sufra este tipo de ciclación intramolecular antes de que pueda sufrir el ataque intermolecular por parte del fragmento carbonado de dicho ácido borónico.

Este inconveniente se pudo solventar en parte al emplear organotrifluoroboratos potásicos, más nucleófilos que los ácidos borónicos,<sup>13</sup> que permiten que la adición del resto carbonado sea lo suficientemente rápida como para que la formación del enlace C-C tenga lugar antes que la ciclación que origina el compuesto **6**. Además, el empleo de BF<sub>3</sub> en lugar de TFAA también pareció disminuir la velocidad de formación de este subproducto no deseado. De nuevo, el compuesto **6** se obtuvo mayoritariamente cuando se empleó el ácido *trans*-2-(4-clorofenil)vinilborónico (**3e**), observándose el compuesto **5e** en muy pequeña proporción en el espectro del crudo de reacción (Tabla 2, entrada 4). Por otra parte, se observó que la apertura de ciclopropanos podía ser extendida también a otros alqueniltrifluoroboratos potásicos **4**, sin encontrarse restringida únicamente a la introducción de restos arilvinilo. Aunque la reacción con el ácido 1-hexenilborónico (**3h**) no tuvo lugar, fue posible obtener los correspondientes productos de apertura al

<sup>148</sup> (a) Dousset, M.; Parrain, J.-L.; Chouraqui, G. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 5238-5245. (b) Budynina, E. M.; Ivanov, K. L.; Chagarovskiy, A. O.; Rybakov, V. B.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y. *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 3692-3696.

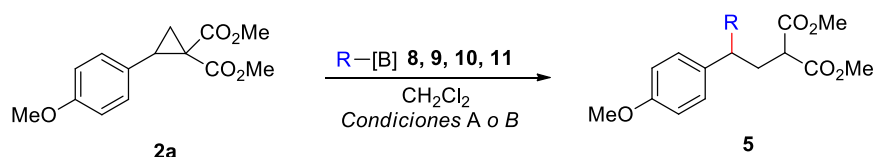
emplear propeniltrifluoroboratos potásicos **4** (Tabla 2, entradas 6-7), destacando que la geometría *E/Z* del doble enlace de los propeniltrifluoroboratos potásicos **4k** y **4l** se mantuvo durante la formación del nuevo enlace C-C.

### 3.3.2. Apertura de **2a** con otros ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

Además de realizar aperturas de ciclopropanos con fragmentos alquenoilo, se procedió a estudiar la reacción empleando otros ácidos borónicos u organotrifluoroboratos potásicos con restos (hetero)arilo, alquilo, alilo o alquinilo (Tabla 3).

La reacción no fue extensible al empleo de ácidos arilborónicos ni ariltrifluoroboratos potásicos, obteniéndose mezclas de **6** y del material de partida al intentar introducir un resto fenilo (Tabla 3, entrada 1).

**Tabla 3.** Apertura del ciclopropano **2a** con distintos ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos

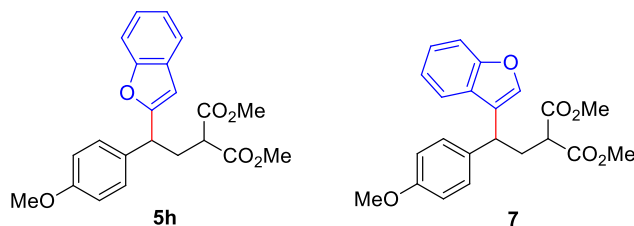


Cond. A: R-B(OH)<sub>2</sub> **8**, **10** (1.25 equiv.), TFAA (0.5 equiv.), t.a. 24 h  
 Cond. B: R-BF<sub>3</sub>K **9**, **11** (2.0 equiv.), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.0 equiv.), 0 °C (30 min) hasta t.a. (24 h)

Entrada	R-[B]	8, 9, 10, 11 (Cond.)	5 (%) <sup>a</sup>
1		<b>8a</b> (A)	<b>6</b> (56)
		<b>9a</b> (B)	<b>6</b> (43)
2		<b>8h</b> (A)	<b>5h</b> (29) + <b>7</b> (62)
3		<b>10a</b> (A)	<b>6</b> (66)
4		<b>10b</b> (A)	<b>6</b> (57)
5		<b>11c</b> (B)	<b>6</b> (41)
6		<b>11d</b> (B)	<b>5i</b> (65)
7		<b>11e</b> (B)	<b>5j</b> (75)
8		<b>11f</b> (B)	<b>5k</b> (81)
9		<b>11g</b> (B)	-

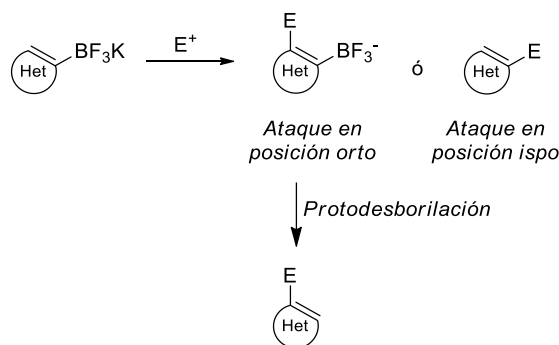
a) Rendimiento del producto **5a** después de purificación mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice.

Por otro lado, el intento de introducir un resto heterocíclico cuando se empleó el ácido borónico **8h**, con un anillo de benzofurano (Tabla 3, entrada 2), proporcionó una mezcla de dos regioisómeros que no pudieron ser separados<sup>149</sup> (Figura 13).



**Figura 13.** Mezcla de regioisómeros obtenidos al emplear ácido 2-benzofuranilborónico (**8h**)

Este resultado concuerda con algunas investigaciones publicadas por Knochel y Mayr.<sup>150</sup> Así, su investigación sobre la nucleofilia relativa de las distintas posiciones de algunos heteroariltrifluoroboratos potásicos en su reacción con cationes bencilidilo, puso de manifiesto que la presencia del sustituyente  $\text{BF}_3^-$  es capaz de activar la posición directamente unida (posición *ipso*) en un factor de  $10^3$ - $10^4$ , mientras que grupos CH de posiciones adyacentes (posición *orto*) se encontraban activados por factores de  $10^5$ - $10^6$ . Como consecuencia, al emplear algunos heteroariltrifluoroboratos potásicos, la reacción no transcurre mediante sustitución directa (*ipso*-sustitución), sino que tiene lugar a través de la posición adyacente (*orto*-sustitución) mediante un proceso de alquilación tipo Friedel-Crafts (Figura 14). Seguidamente, el átomo de boro puede perderse mediante un proceso de protodesborilación dando lugar a la formación del producto de alquilación.



**Figura 14.** Sustitución *ipso* y sustitución remota

Tampoco tuvo éxito la apertura de **2a** con un fragmento alquílico. En estos casos, el compuesto **6** fue el producto mayoritario de la reacción (Tabla 3, entradas 3-5). Sin embargo, la reacción de apertura tuvo lugar al emplear un nucleófilo carbonado  $sp^3$  alílico (**11d**), obteniéndose **5i** con un rendimiento moderado (Tabla 3, entrada 6).

<sup>149</sup> Los compuestos **7** y **5j** se obtuvieron como una mezcla no separable de regioisómeros que no pudieron ser caracterizados. En el CD adjunto se aporta el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de ambos isómeros.

<sup>150</sup> Berionni, G.; Morozova, V.; Heininger, M.; Mayer, P.; Knochel, P.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6317-6324.

Adicionalmente, se observó que el empleo de nucleófilos con carbonos *sp* conducía a la formación de los productos **5j** y **5k** con buenos rendimientos cuando se emplearon los correspondientes alquilnitrifluoroboratos potásicos (Tabla 3, entradas 7-8). Por último, la reacción no prosperó al intentar introducir un grupo benzoilo (Tabla 3, entrada 9).

### 3.4. APERTURA DE OTROS CICLOPROPANOS 2 CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Con el objetivo de continuar explorando el alcance y las limitaciones del proceso, se procedió a llevar a cabo la reacción de apertura empleando otros ciclopropanos de partida **2**. Para ello, se utilizaron el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** y el *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** en las respectivas condiciones optimizadas previamente (Tabla 4).

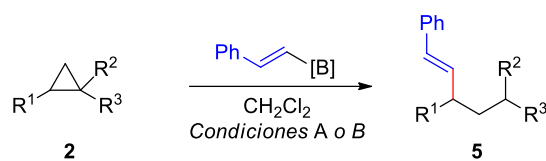
No se observó reacción al emplear la metilciclopropilcetona **2b** ni el ciclopropano derivado de la chalcona (**2c**) (Tabla 4, entradas 1-2). La reacción tampoco tuvo lugar cuando el ciclopropano carecía de sustituyentes donadores ni cuando la componente aceptora del mismo era un único grupo nitro (Tabla 4, entradas 3-4), quedando así evidenciada la necesidad de disponer de ciclopropanos fuertemente activados.

Se observaron resultados diferentes al variar la sustitución del anillo aromático de la parte donadora del ciclopropano de partida. El empleo de sustituyentes bien menos donadores o bien aceptores en la posición *para* del anillo se tradujo, tal y como cabría esperar, en una disminución del rendimiento (Tabla 4, entradas 5-6). Cuando el sustituyente elegido fue un grupo dimetilamino, la reacción no tuvo lugar (Tabla 4, entrada 7). Por otro lado, el cambio en la posición del sustituyente metoxilo (de la posición *para* a la posición *orto*) se tradujo en un descenso del rendimiento, mientras que al utilizar el derivado dimetoxilado en posiciones *meta* y *para* se observó un buen rendimiento (Tabla 4, entradas 8-9). La introducción de un heterociclo en la parte donadora del ciclopropano también aportó resultados interesantes (Tabla 4, entradas 10-11). Así, un anillo de tiofeno unido al ciclopropano a través de su posición C-3 permitió obtener el producto de adición **5p** con buen rendimiento, mientras que la sustitución por un anillo de furano condujo a la descomposición total de la mezcla de reacción, probablemente debido a la inestabilidad de este heterociclo en medios ácidos y a su facilidad de sufrir reacciones de apertura de anillo.<sup>151</sup> Cuando se empleó el ciclopropano **2m**, en el cual el sustituyente donador es un grupo 1-naftilo, la reacción tuvo lugar con un rendimiento excelente (Tabla 4, entrada 12).

Por último, se procedió a evaluar la presencia de un doble enlace intermedio entre el ciclopropano y el anillo de *p*-metoxifenilo con el objetivo de estudiar la locuselectividad de estas reacciones (adición al ciclopropano vs. adición a la posición vinílica).

<sup>151</sup> Véase, por ejemplo: (a) Liang, X.; Haynes, B. S.; Montoya, A. *Energy Fuels* **2018**, *32*, 4139-4148. (b) Trushkov, I. V.; Uchuskin, M. G.; Butin, A. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2999-3016. (c) Wright, D. L. *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2005**, *17*, 1-32.

**Tabla 4.** Apertura de diferentes ciclopropanos **2** por adición del fragmento estirilo.



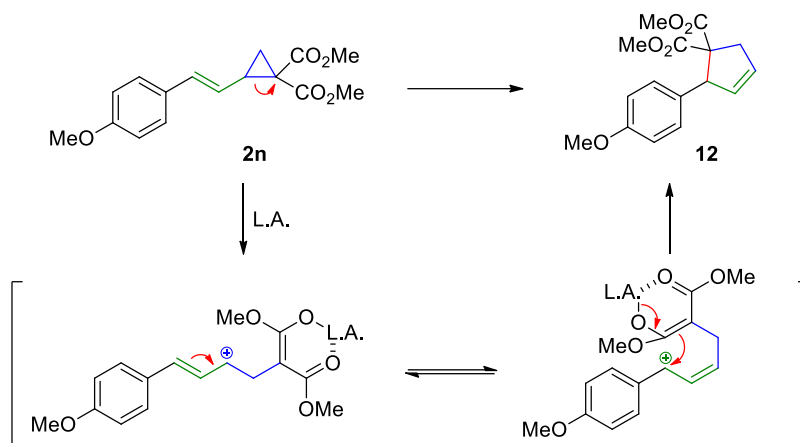
Cond. A: **3a** (1.25 equiv.), TFAA (0.5 equiv.), t.a. 24 h  
 Cond. B: **4a** (2.0 equiv.), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.0 equiv.), 0 °C (30 min) hasta t.a. (24 h)

Entrada	<b>2</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	Cond.	<b>5 (%)<sup>a</sup></b>
1	<b>2b</b>	-H	-COPh	-H	A o B	-
2	<b>2c</b>	-Ph	-COPh	-H	A o B	-
3	<b>2d</b>	-H	-CO <sub>2</sub> Et	-CO <sub>2</sub> Et	A o B	-
4	<b>2e</b>		-H	-NO <sub>2</sub>	A o B	-
5	<b>2f</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	B	<b>5l</b> (41)
6	<b>2g</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	B	<b>5m</b> (46)
7	<b>2h</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	A o B	-
8	<b>2i</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	B	<b>5n</b> (55)
9	<b>2j</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	B	<b>5ñ</b> (82)
10	<b>2k</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	A o B	0
11	<b>2l</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	B	<b>5p</b> (85)
12	<b>2m</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	B	<b>5p</b> (91)
13	<b>2n</b>		-CO <sub>2</sub> Me	-CO <sub>2</sub> Me	A o B	<b>12</b> (88)

a) Rendimiento del producto **5a** después de purificación mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice.

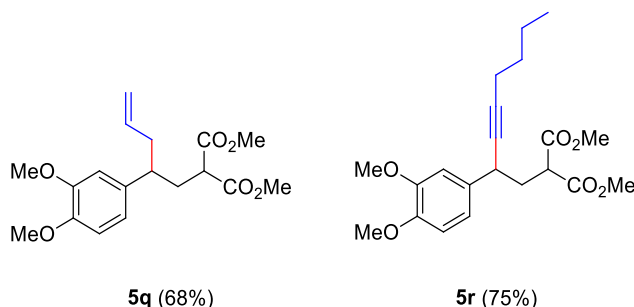
Así, el intento de introducir un grupo estirilo sobre el ciclopropano **2n** para obtener el correspondiente compuesto **5** (Tabla 4, entrada 13) dio lugar al compuesto **12** en su lugar. La formación de **12** puede explicarse mediante la apertura del ciclopropano en las condiciones ácidas de reacción y posterior ciclación intramolecular (Esquema 91).<sup>136</sup> Si bien en este caso no se pudo obtener el correspondiente producto de adición **5**, la

formación del ciclopenteno **12** resultó relevante, habida cuenta del interés sintético de este tipo de compuestos.<sup>152</sup>



**Esquema 91.** Mecanismo propuesto para la formación de **12**

Con el objetivo de introducir fragmentos distintos al estirilo en ciclopropanos diferentes a **2a**, se sintetizaron los compuestos **5q** y **5r** (Figura 15). Estos compuestos se prepararon empleando las mismas condiciones por apertura de dimetil 2-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato (**2j**) con alitrifluoroborato potásico (**11d**) y 1-hexiniltrifluoroborato potásico (**11e**) respectivamente y se obtuvieron con buenos rendimientos.



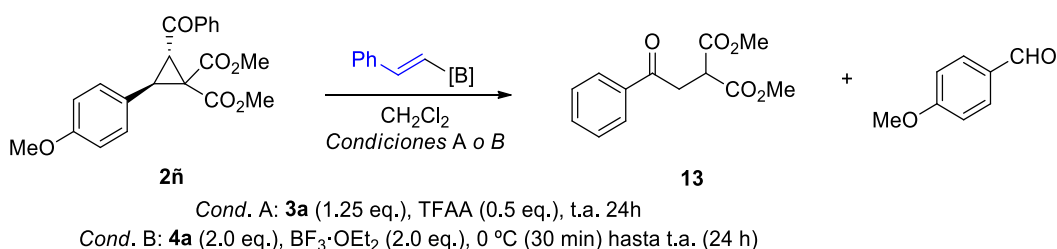
**Figura 15.** Compuestos **5q** y **5r**

### 3.5. DETERMINACIÓN DE LA ESTEROQUÍMICA DE LA REACCIÓN

Con el objetivo de estudiar la estereoquímica de la transformación, se llevó a cabo la reacción empleando ciclopropanos portadores de información quiral. Concretamente, se utilizaron anillos con sustitución en el grupo metileno, en los que la disposición relativa de dicho sustituyente y el sustituyente donador se encontraba definida.

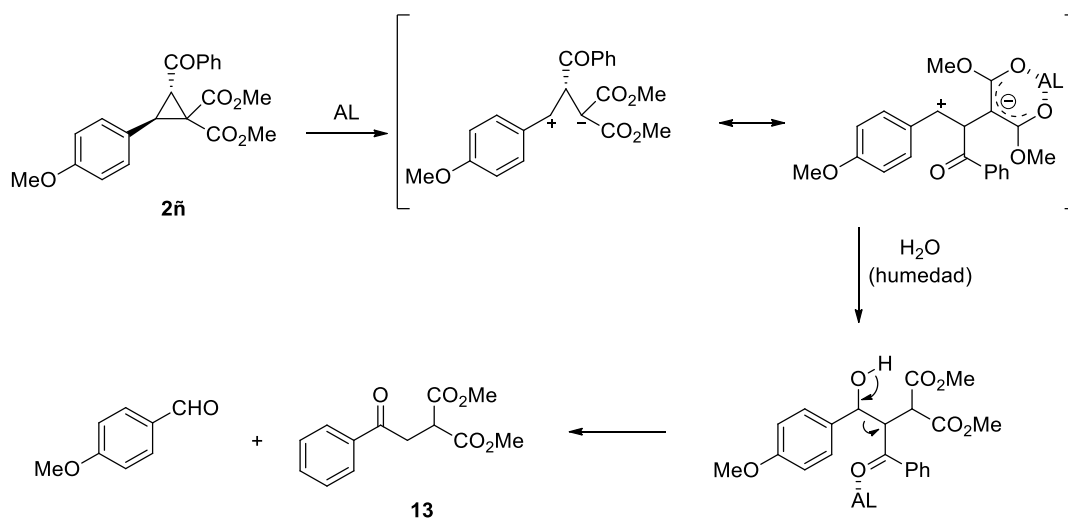
<sup>152</sup> Véase, por ejemplo: (a) Maity, S.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3355-3358. (b) Srikrishna, A.; Khan, I. A.; Babu, R. R.; Sajjanshetty, A. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12616-12620. (c) Linghu, X.; Kennedy-Smith, J. J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7671-7673.

Se comenzó estudiando la reacción sobre el ciclopropano **2ñ**, el cual presentaba un grupo CPh como sustituyente vecinal en disposición relativa *trans* con respecto al anillo aromático (Esquema 92).



### Esquema 92. Adición del fragmento estililo sobre el ciclopropano **2ñ**

La reacción se ensayó empleando tanto ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) como *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**) en las condiciones optimizadas previamente. Sin embargo, se observó que en ambos casos se obtenía mayoritariamente el compuesto **13**, además de *p*-anisaldehído. La formación de estos dos compuestos por apertura de ciclopropanos en presencia de ácidos de Lewis se encuentra referenciada en la bibliografía,<sup>153</sup> y puede entenderse a través del curso de reacción propuesto en el Esquema 93.



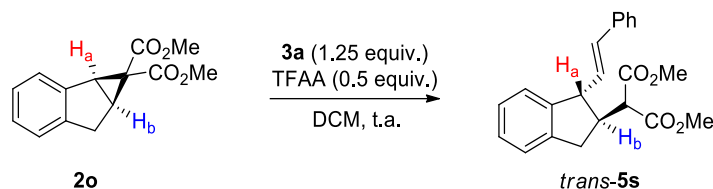
### Esquema 93. Curso de reacción propuesto para la formación de **13**.

En primer lugar, el ciclopropano experimenta una apertura de anillo favorecida por la presencia del ácido de Lewis. El intermedio zwitteriónico resultante puede sufrir el ataque de una molécula de agua presente en el medio en su centro electrófilo, formándose un alcohol que puede fragmentarse formando el compuesto **13** y *p*-anisaldehído a través de una reacción retro-aldólica.<sup>154</sup> Se procedió entonces a realizar la reacción en condiciones anhidras y bajo argón. Sin embargo, en estas condiciones tampoco se obtuvo el producto de apertura deseado. En su lugar, se obtuvo una mezcla

<sup>153</sup> Sathishkannan, G.; Srinivasan, K. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 729-735.

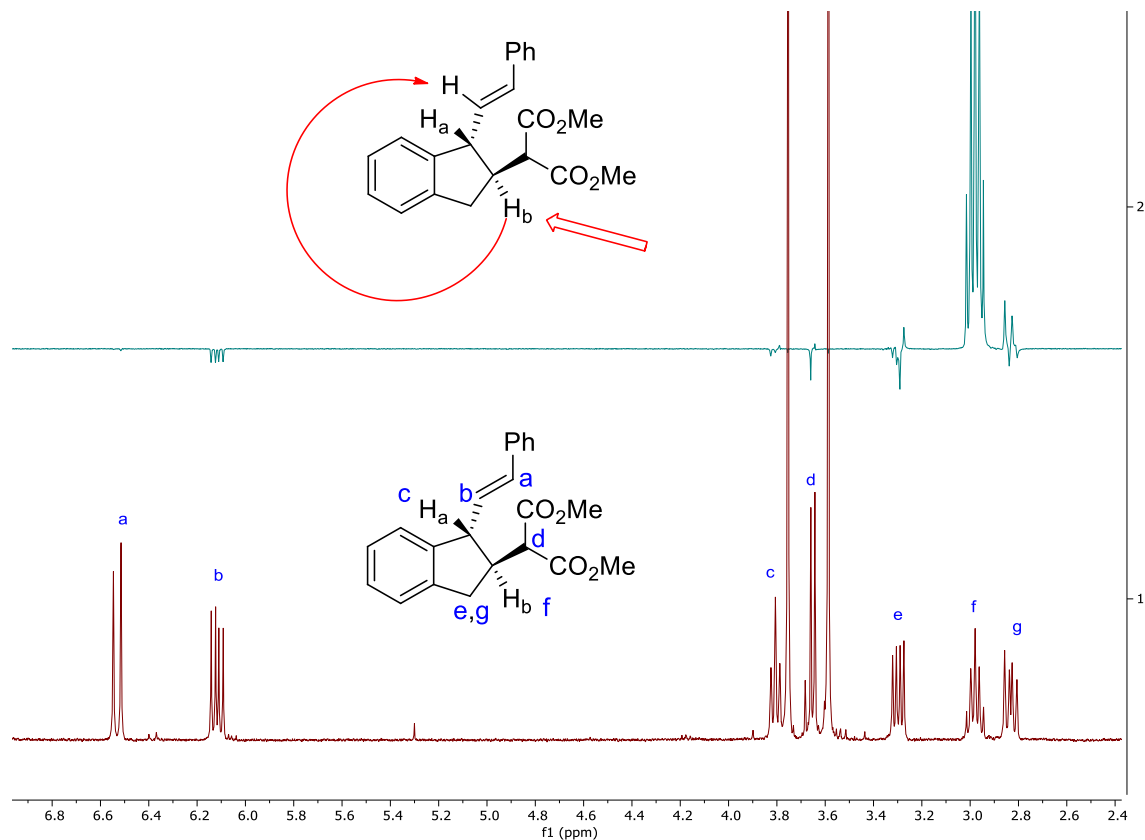
<sup>154</sup> Mukaiyama, T. *Organic Reactions* **1982**, 28, 204.

de compuestos que no pudieron ser separados e identificados. Como alternativa, se estudió la apertura del ciclopropano **2o**, con estereoquímica *cis* en la fusión entre anillos. En este caso la adición de **3a** condujo exclusivamente a la formación del isómero *trans* del producto de apertura **5s** (Esquema 94).



**Esquema 94.** Apertura del ciclopropano **2o**

Esta disposición de los sustituyentes se determinó evaluando la constante de acoplamiento entre los núcleos  $H_a$  y  $H_b$  ( $J = 9.2$  Hz). Adicionalmente, se realizaron experimentos NOE ( $CDCl_3$ , 300 MHz) para confirmar dicha disposición relativa (Figura 16). Al irradiar el núcleo  $H_b$  (señal f), éste mostró NOE con el hidrógeno de la olefina del resto estirilo (señal b), pero no con el hidrógeno  $H_a$  (señal c). Este resultado sugiere que ambos núcleos, y por consiguiente los dos sustituyentes del indeno, se encuentran en disposición relativa *trans*. Dado que la disposición de los dos hidrógenos en el ciclopropano inicial era *cis*, se evidencia un cambio en la configuración del carbono sobre el que tiene lugar la adición, confirmando, por lo tanto, que el proceso tiene lugar con inversión de la configuración.



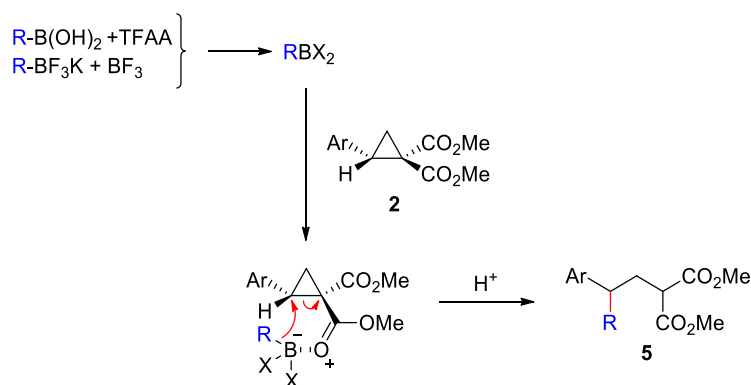
**Figura 16.** Experimento NOE ( $CDCl_3$ , 300 MHz) del compuesto *trans-5s*



### 3.6. CURSO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA APERTURA DE CICLOPROPANOS D-A CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

De acuerdo con los resultados obtenidos, se muestra en el Esquema 95 un posible curso de reacción que explica la formación de los compuestos **5**.

En presencia de TFAA los ácidos borónicos dan lugar a la generación de mono- o diacilboronatos.<sup>155</sup> Por otra parte, y tal y como ya se ha mencionado en la introducción de esta memoria, los organotrifluoroboratos potásicos pueden conducir a la formación de organodifluoroboranos en presencia de ácidos de Lewis.<sup>88</sup> En ambos tipos de intermedios, la electrofilia del átomo de boro se encuentra incrementada con respecto a la del derivado de boro original, favoreciendo así su coordinación a posiciones básicas del sustrato con el que se le quiere hacer reaccionar.



**Esquema 95.** Posible curso de reacción

Así, su coordinación<sup>156</sup> con los grupos éster del ciclopropano de partida **2** puede facilitar la activación del átomo de boro y el consiguiente ataque nucleófilo intramolecular de su resto carbonado a posición C-2 del anillo de ciclopropano, dando lugar a la formación de los compuestos **5**.

### 3.7. APLICACIÓN SINTÉTICA DE LOS PRODUCTOS FINALES **5**. SÍNTESIS DE LACTONAS

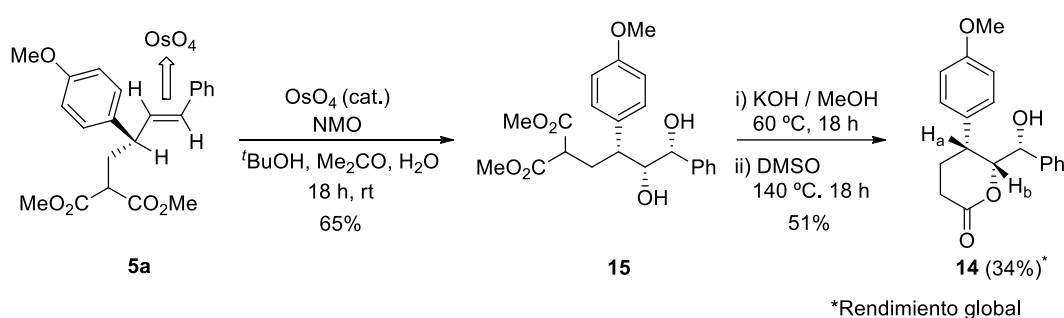
Los compuestos finales **5** obtenidos por medio de la metodología sintética desarrollada a lo largo de este capítulo presentan una funcionalización que les puede permitir ser útiles como materiales de partida para la obtención de otros productos de elevado interés sintético y/o industrial.

<sup>155</sup> (a) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876-2879. (b) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 813-820. (c) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196-4197.

<sup>156</sup> Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014-16015.

En este contexto, en la presente memoria se ha planteado la síntesis de lactonas. La elección de estos compuestos está basada en la marcada presencia de este tipo de anillo en productos naturales. Además, se emplean ampliamente en síntesis orgánica, siendo especialmente útiles en la formación de poliésteres. Por otro lado, debido a las propiedades biológicas u odoríficas que presentan estos ciclos,<sup>157</sup> están presentes en la estructura de una amplia variedad de compuestos útiles en la industria farmacéutica o cosmética. Como consecuencia, el acceso a nuevas lactonas funcionalizadas se presenta como un objetivo de interés.

Para ello se tomó como producto inicial el compuesto **5a** y se llevó a cabo una secuencia bishidroxilación-lactonización-descarboxilación sobre el mismo. Esta secuencia de tres reacciones consecutivas permitió la obtención de la lactona **14** con un rendimiento global del 34% (Esquema 96).



**Esquema 96.** Secuencia bishidroxilación-lactonización-descarboxilación del compuesto **5a**. Obtención de **14**

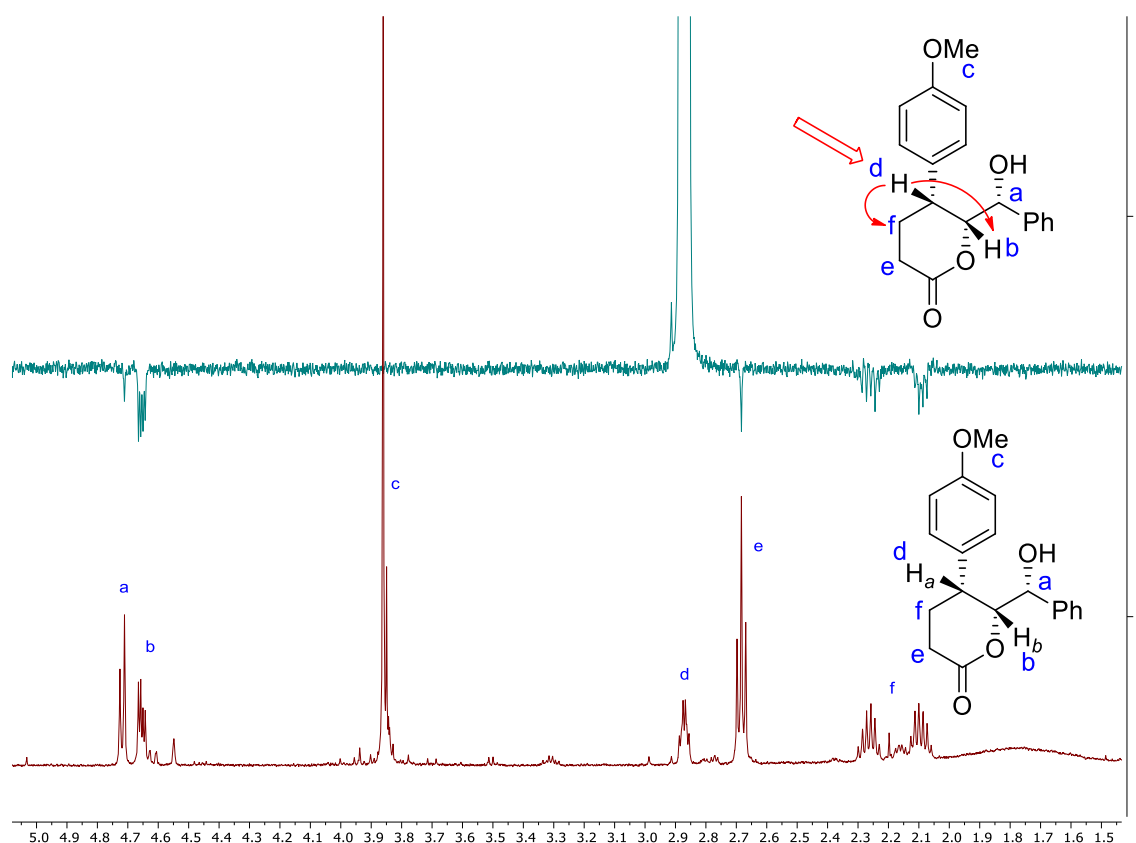
Así, en primer lugar se llevó a cabo una reacción de bishidroxilación sobre el compuesto **5a** que condujo a la formación del diol **15** con un rendimiento del 65%. Esta reacción se llevó a cabo empleando las condiciones típicas para la reacción de dihidroxilación de Upjohn,<sup>158</sup> que consisten en el empleo de cantidades catalíticas de tetróxido de osmio, además de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina en condiciones estequiométricas, ésta última necesaria para reoxidar el  $\text{OsO}_4$  que resulta reducido en cada ciclo de oxidación que se produce sobre la olefina inicial. El diol **15** fue obtenido como la mezcla racémica de un único diastereómero, el que dispone de los dos grupos hidroxilo y del grupo *p*-metoxifenilo en disposición *sin*. Posteriormente, el tratamiento de **15** con hidróxido potásico en metanol produjo la saponificación de los dos grupos éster de la molécula, obteniéndose así un diácido, previa neutralización con ácido clorhídrico. La calefacción de este intermedio en DMSO facilitó la esterificación intramolecular junto con la descarboxilación del intermedio de tipo  $\beta$ -oxoácido.<sup>159</sup> Únicamente el grupo hidroxilo contiguo al resto *p*-metoxifenilo, el cual conduce a la formación de un anillo de seis eslabones, fue el responsable de llevar a cabo la ciclación, obteniéndose exclusivamente la lactona **14** con un rendimiento del 51%.

<sup>157</sup> Véase, por ejemplo: (a) Hollmann, F.; Kara, S.; Opperman, D. J.; Wang, Y. *Chem. Asian. J.* **2018**, *13*, 3601-3610. (b) Kammerer, C.; Prestat, G.; Madec, D.; Poli, G. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3439-3447.

<sup>158</sup> VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *23*, 1973-1976.

<sup>159</sup> Rehová, L.; Dracínský, M.; Jahn, U. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9612-9621.

Para determinar la disposición relativa de la cadena hidroxibencílica y del grupo *p*-metoxifenilo en **14**, se evaluó el valor de la constante de acoplamiento  $^3J$  que presentaban los protones  $H_a$  y  $H_b$ . Dichos núcleos se encuentran acoplados con una constante  $^3J = 3.8$  Hz, correspondiente a una disposición *sin*-periplanar, lo cual permitió afirmar que los dos sustituyentes de la lactona **14** se disponían en posición relativa *cis*. Adicionalmente, la realización de un experimento NOE ( $CDCl_3$ , 300 MHz) confirmó dicha disposición (Figura 17). Al irradiar el núcleo  $H_a$  (señal d), se apreció NOE con el núcleo  $H_b$  (señal b) confirmando así que ambos núcleos se encontraban en disposición relativa *cis*.

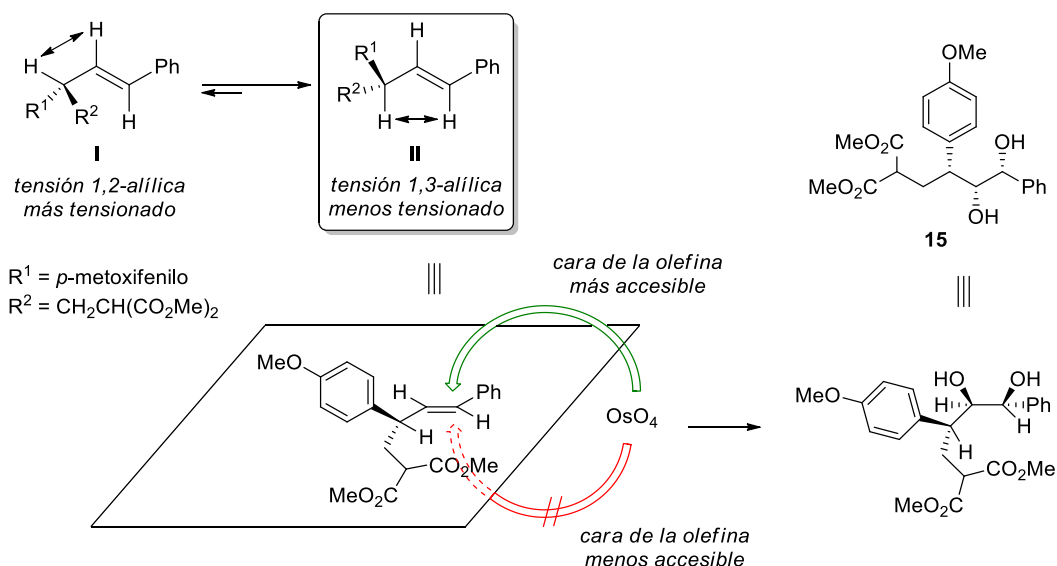


**Figura 17.** Experimento NOE ( $CDCl_3$ , 300 MHz) del compuesto **14**

Esto permitió además corroborar la estereoquímica de la etapa de bishidroxilación, la cual puede entenderse utilizando el modelo de Houk (Esquema 97).<sup>160</sup>

Las dos conformaciones más estables que puede adoptar el compuesto **5a** disponen de los tres átomos de hidrógeno del sistema alílico en el mismo plano. Sin embargo, esas dos conformaciones difieren en las tensiones alílicas entre los átomos de hidrógeno. Concretamente, la conformación **II** presenta una tensión alílica 1,3 que es menor que la que presenta la conformación **I** (tensión alílica 1,2). Como consecuencia, el equilibrio conformacional entre ambas conformaciones se encuentra desplazado hacia la formación de la más estable (**II**).

<sup>160</sup> Houk, K. N.; Duh, H. Y.; Wu, Y. D.; Moses, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2754-2755.



**Esquema 97.** Estereoquímica de la etapa de bishidroxilación de **5a**

Sobre esta conformación, el tetróxido de osmio se aproxima a la olefina por la cara menos impedida. Concretamente, el acceso a las dos caras de la olefina se encuentra dificultado por los grupos *p*-metoxifenilo y  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$  respectivamente, de los cuales, éste último es el más voluminoso. Como consecuencia, el tetróxido de osmio tiene mayor tendencia a aproximarse al doble enlace por la cara donde se encuentra el grupo *p*-metoxifenilo (menos voluminoso). Por lo tanto, los grupos hidroxilo (los cuales deben quedar dispuestos entre sí del mismo lado, ya que son introducidos por el tetróxido de osmio por la misma cara de la olefina) deben quedar situados del mismo lado que el sustituyente *p*-metoxifenilo. Es por esta razón que el compuesto **15** se obtuvo como una mezcla racémica de los dos diastereómeros que disponen de los grupos hidroxilo y *p*-metoxifenilo en disposición relativa *sin*.

## 4. RESUMEN Y CONCLUSIONES

En este capítulo se ha investigado la apertura de ciclopropanos D-A empleando ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metales de transición.

Después de evaluar el uso de diferentes compuestos no metálicos como activadores de la reacción, se puede concluir que el empleo de TFAA permitió activar la reacción de apertura empleando ácidos alquenilborónicos, mientras que el  $\text{BF}_3$  activó la reacción de alquenil-, alquinil- y aliltrifluoroboratos potásicos.

Los experimentos realizados empleando el ciclopropano **2o** han permitido confirmar que dicha reacción transcurre con inversión de la configuración en el carbono electrófilo.

Como prueba de concepto, se ha llevado a cabo la transformación de uno de los productos de apertura, el compuesto **5a**, en una lactona (compuesto **14**) empleando para ello una secuencia de bishidroxilación-lactonización-descarboxilación. La

transformación tuvo lugar con control de la estereoquímica relativa de los distintos sustituyentes, tanto endocíclicos como exocíclicos, presentes en la estructura de dicha lactona.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los organotrifluoroboratos potásicos cuya síntesis no se indica son compuestos comerciales. Los materiales de partida **2** cuya síntesis no se indica son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

### 5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

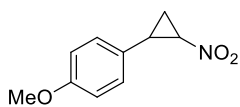
#### Procedimiento general para la síntesis de los arilidenmalonatos **1**. *Reacción de Knoevenagel*.

Una mezcla del correspondiente arilaldehído (1.0 equiv.) y malonato de dimetilo (1.1 equiv.) se disolvió en tolueno (6 mL/mmol) y se adicionaron sucesivamente piperidina (0.1 equiv.) y ácido acético (0.2 equiv.). Se adaptó un dispositivo Dean-Stark y se agitó a reflujo durante 5 h. Tras evaporación el disolvente a vacío se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna.

#### Procedimiento general para la síntesis de **1,1-dimetoxycarbonil-2-arilciclopropanos 2**. *Ciclopropanación de Corey-Chaykovsky*.

Una mezcla de hidruro sódico (1.5 equiv.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (1.5 equiv.) se disolvió en DMF (1.6 mL/mmol) y se agitó durante 30 minutos bajo atmósfera de argón. Se adicionó una disolución del correspondiente arilidenmalonato **1** (1 equiv.) en DMF (0.8 mL/mmol) y se agitó bajo atmósfera de argón durante 24 h. Se adicionó hidruro sódico adicional (1.0 equiv.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (1.0 equiv.) y se agitó durante otras 24 h. El crudo de reacción se adicionó sobre una mezcla de hielo y HCl (4.7 mL/mmol) y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 mL/mmol). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con una disolución saturada de cloruro sódico. El conjunto de extractos orgánicos reunidos secó sobre sulfato magnésico. Tras filtración se eliminó el disolvente a presión reducida.

#### Síntesis de **2e**



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (1.7 mmol) de (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**1e**) y tras purificación del producto por columna cromatográfica sobre gel de sílice

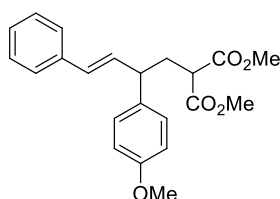
(Hexano/AcOEt 8:2), se obtuvieron 213.5 mg (64%) de un aceite incoloro. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.32-4.37 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 55.2 (CH<sub>3</sub>-O), 61.5 (CH-N), 114.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.12 (C) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (193.20): Calculado C: 62.17, H: 5.74. Encontrado C: 62.10, H: 5.84.

## 5.2. APERTURA DE CICLOPROPANOS CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 5.

**Procedimiento general A.** Sobre una disolución de ciclopropano **2** (1 equiv.) y ácido borónico **3**, **8** o **10** (1.25 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 mL/mmol) con agitación se adicionó TFAA (0.5 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante la noche. Se adicionó entonces una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL/mmol) y se separaron las fases, extrayendo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional (3 x 50 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl, secaron sobre sulfato magnésico. Tras filtración, el disolvente fue eliminado a presión reducida.

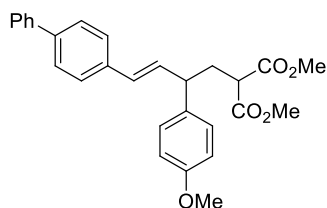
**Procedimiento general B.** Sobre una disolución de ciclopropano **2** (1 equiv.) y organotrifluoroborato potásico **4**, **9** o **11** (2.0 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 mL/mmol) con agitación se adicionó BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.0 equiv.) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C y posteriormente a t.a. durante la noche. Se adicionó entonces una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL/mmol) y se separaron las fases, extrayendo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional (3 x 50 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl, secaron sobre sulfato magnésico. Tras filtración, el disolvente fue eliminado a presión reducida.

### Síntesis de **5a**



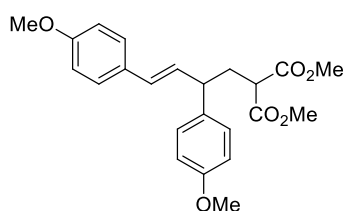
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6 µL, 0.05 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5a** como un aceite incoloro; (29.6 mg, 80%). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35-2.52 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.28 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28-7.37 (m, 5H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.8 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH), 50.0 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>-O), 52.7 (CH<sub>3</sub>-O), 55.3 (CH<sub>3</sub>-O), 114.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.4 (CH), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.3 (CH), 132.6 (CH), 134.7 (C), 137.2 (C), 158.5 (C), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O) ppm. **IR** ν 1751, 1736, 1511 cm<sup>-1</sup>. **Análisis elemental** de C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (368.42): Calculado C: 71.72, H: 6.57. Encontrado C: 71.81, H: 6.49. Esta reacción fue escalada partiendo de 500 mg para obtener **5a** con un rendimiento similar (620 mg, 89%).

### Síntesis de 5b



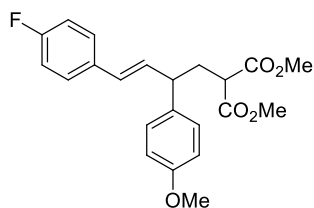
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-(4-bifenil)vinilborónico **3f** (25.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6  $\mu$ L, 0.05 mmol) en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5b** como un aceite incoloro; (37.4 mg, 94%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35-2.51 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.30 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.51-7.60 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.4 ( $\text{CH}$ ), 50.1 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 114.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $\text{CH}$ ), 132.9 ( $\text{CH}$ ), 134.8 ( $\text{C}$ ), 136.3 ( $\text{C}$ ), 140.2 ( $\text{C}$ ), 140.9 ( $\text{C}$ ), 158.6 ( $\text{C}$ ), 169.9 ( $\text{C=O}$ ), 170.0 ( $\text{C=O}$ ) ppm.  $\text{IR } \nu$  1754, 1735, 1499  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (444.52): Calculado C: 75.65, H: 6.35. Encontrado C: 75.73, H: 6.41.

### Síntesis de 5c



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), (*E*)-2-(4-metoxifenil)viniltrifluoroborato potásico **4c** (43.2 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu$ L, 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5c** como un aceite incoloro; (17.1 mg, 49%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30-2.47 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.10 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.16 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.3 ( $\text{CH}$ ), 50.1 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 114.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 ( $\text{CH}$ ), 130.1 ( $\text{C}$ ), 130.5 ( $\text{CH}$ ), 135.1 ( $\text{C}$ ), 158.5 ( $\text{C}$ ), 159.1 ( $\text{C}$ ), 169.9 ( $\text{C=O}$ ), 170.0 ( $\text{C=O}$ ) ppm.  $\text{IR } \nu$  1751, 1735, 1509  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (398.45): Calculado C: 69.33, H: 6.58. Encontrado C: 69.28, H: 6.49.

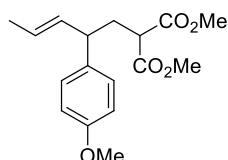
### Síntesis de 5d



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), (*E*)-2-(4-fluorofenil)viniltrifluoroborato potásico **4d** (41.0 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu$ L, 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5d** como un aceite incoloro; (23.1 mg, 68%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30-2.48 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.16 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.97 (t,  $J = 8.7$  Hz, 3H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.3 ( $\text{CH}$ ), 50.1 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 114.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ , d,  $J_{\text{CF}} = 21.6$  Hz), 127.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ , d,  $J_{\text{CF}} = 7.9$  Hz), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}$ ), 132.5 ( $\text{CH}$ , d,  $J_{\text{CF}} = 2.2$  Hz), 133.4 ( $\text{C}$ , d,  $J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz), 134.7 ( $\text{C}$ ), 158.6 ( $\text{C}$ ), 162.2 ( $\text{C}$ , d,  $J_{\text{CF}} = 246.6$  Hz), 169.9 ( $\text{C=O}$ ), 170.0 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  1751, 1733, 1509  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_5$  (386.41): Calculado C: 68.38, H: 6.00. Encontrado C: 68.44, H: 6.09.

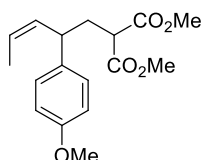
### Síntesis de 5f



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), (*E*)-1-propeniltrifluoroborato potásico **4k** (26.6 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **5f** como un aceite incoloro; (19.4 mg, 71%).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 2.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.45-5.55 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}$ ), 50.1 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 114.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.1 ( $\text{CH}$ ), 128.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{CH}$ ), 135.7 ( $\text{C}$ ), 158.3 ( $\text{C}$ ), 170.0 ( $\text{C=O}$ ), 170.1 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  1753, 1737, 1509  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (306.35): Calculado C: 66.65, H: 7.24. Encontrado C: 66.73, H: 6.98.

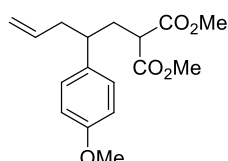
### Síntesis de 5g



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), (*Z*)-1-propeniltrifluoroborato potásico **4l** (26.6 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **5g** como un aceite incoloro; (19.7 mg, 72%).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63 (dd,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.43-5.60 (m, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.1 ( $\text{CH}_3$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}$ ), 50.0 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 54.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 114.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.1 ( $\text{CH}$ ), 136.0 ( $\text{C}$ ), 158.2 ( $\text{C}$ ), 169.9 ( $\text{C=O}$ ), 170.0 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  1753, 1737, 1513  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (306.35): Calculado C: 66.65, H: 7.24. Encontrado C: 66.59, H: 7.31.

### Síntesis de 5i



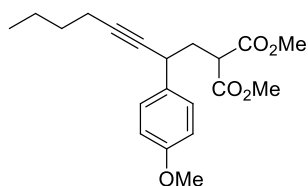
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), aliltrifluoroborato potásico **11d** (26.6 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **5i** como un aceite incoloro; (17.7 mg, 65%).

**$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00-2.10 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.52-2.61 (m,



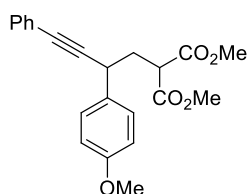
1H), 3.15 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.92-5.00 (m, 2H), 5.56- 5.69 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.7$ , 2H), 7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 ( $\text{CH}$ ), 49.9 ( $\text{CH}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 114.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.6 ( $\text{CH}_2$ ), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.0 ( $\text{C}$ ), 136.4 ( $\text{CH}$ ), 158.4 ( $\text{C}$ ), 170.0 ( $\text{C=O}$ ), 170.1 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  1754, 1737, 1514  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (306.35): Calculado C: 66.65, H: 7.24. Encontrado C: 66.73, H: 7.32.

### Síntesis de 5j



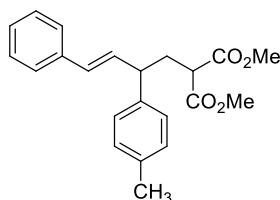
Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), 1-hexiniltrifluoroborato potásico **11e** (33.8 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **5j** como un aceite incoloro; (23.2 mg, 75%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.38-1.53 (m, 4H), 2.14-2.25 (m, 3H), 2.27-2.37 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 50.0 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 80.2 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 84.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 114.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.6 ( $\text{C}$ ), 158.7 ( $\text{C}$ ), 169.7 ( $\text{C=O}$ ), 169.9 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  2258, 1755, 1739, 1513  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (346.42): Calculado C: 69.34, H: 7.56. Encontrado C: 69.44, H: 7.47.

### Síntesis de 5k



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2a** (25.0 mg, 0.09 mmol), feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (33.8 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **5k** como un aceite incoloro; (26.2 mg, 81%).  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34-2.45 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 7H), 3.81 (s, 3H), 3.88-3.93 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 5.9$  Hz 1H), 6.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.29-7.31 (m, 3H), 7.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.7 ( $\text{CH}$ ), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 50.0 ( $\text{CH}$ ), 52.8 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 84.5 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 89.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 114.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.4 ( $\text{C}$ ), 128.2 ( $\text{CH}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{C}$ ), 158.9 ( $\text{C}$ ), 169.6 ( $\text{C=O}$ ), 169.7 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  2249, 1751, 1735, 1511  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (366.41): Calculado C: 72.12, H: 6.05. Encontrado C: 71.95, H: 5.97.

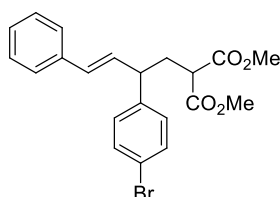
### Síntesis de 5l



Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2f** (22.3 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6  $\mu\text{L}$ , 0.05 mmol) en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna

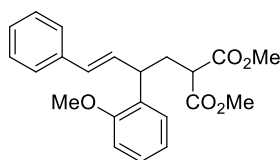
(Hexano/AcOEt 8/2), **5l** como un aceite incoloro; (12.5 mg, 41%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.32 (s, 3H), 2.37-2.45 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.25 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 7.19-7.34 (m, 5H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.2 (CH<sub>3</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 46.8 (CH), 50.1 (CH), 52.7 (2CH<sub>3</sub>-O), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.52 (CH), 127.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH), 132.6 (CH), 136.5 (C), 137.3 (C), 139.8 (C), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O) ppm. IR ν 1751, 1734, 1502 cm<sup>-1</sup>. **Análisis elemental** de C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (338.40): Calculado C: 74.98, H: 6.86. Encontrado C: 75.05, H: 6.77.

### Síntesis de 5m



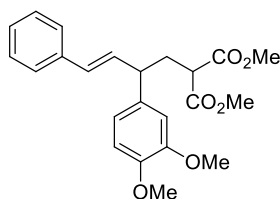
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2g** (28.2 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6 μL, 0.05 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5m** como un aceite incoloro; (17.3 mg, 46%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.31-2.46 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.69 (s, 3H) 3.71 (s, 3H), 6.21 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.6 (CH<sub>2</sub>), 46.6 (CH), 49.9 (CH), 52.8 (2CH<sub>3</sub>-O), 120.7 (C), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.7 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (CH), 131.6 (CH), 132.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.9 (C), 141.9 (C), 169.7 (C=O), 169.8 (C=O) ppm. IR ν 1752, 1732, 1497 cm<sup>-1</sup>. **Análisis Elemental** de C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrO<sub>4</sub> (417.29): Calculado C: 60.44, H: 5.07. Encontrado C: 60.53, H: 4.99.

### Síntesis de 5n



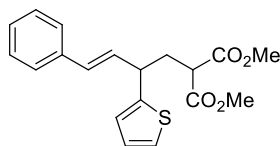
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2i** (25.0 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6 μL, 0.05 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5n** como un aceite incoloro; (18.1 mg, 55%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30-2.40 (m, 1H), 2.44-2.54 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 4H), 7.27-7.35 (m, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34.0 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH), 50.2 (CH), 52.6 (CH<sub>3</sub>-O), 52.7 (CH<sub>3</sub>-O), 55.5 (CH<sub>3</sub>-O), 110.9 (CH), 121.0 (CH), 126.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH), 131.0 (C), 132.0 (CH), 137.5 (C), 157.1 (C), 170.0 (C=O), 170.1 (C=O) ppm. IR ν 1753, 1736, 1493 cm<sup>-1</sup>. **Análisis Elemental** de C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (368.42): Calculado C: 71.72, H: 6.57. Encontrado C: 71.80, H: 6.63.

### Síntesis de 5ñ



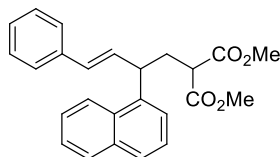
Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2j** (26.5 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6  $\mu$ L, 0.05 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5ñ** como un aceite incoloro; (29.2 mg, 82%). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.31-2.50 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.25 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.8 (CH<sub>2</sub>), 46.7 (CH), 50.0 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>-O), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 56.0 (CH<sub>3</sub>-O), 56.1 (CH<sub>3</sub>-O), 110.9 (CH), 111.5 (CH), 119.6 (CH), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH), 132.5 (CH), 135.3 (C), 137.2 (C), 148.0 (C), 149.2 (C), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O) ppm. **IR**  $\nu$  1752, 1733, 1514 cm<sup>-1</sup>. **Análisis Elemental** de C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub> (398.45): Calculado C: 69.33, H: 6.58. Encontrado C: 69.28, H: 6.47.

### Síntesis de 5o



Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2l** (21.6 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6  $\mu$ L, 0.05 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5o** como un sólido amarillo; (26.1 mg, 85%). Pf: 36-38°C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.36-2.47 (m, 2H), 3.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.20 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.5 (CH<sub>2</sub>), 42.8 (CH), 50.0 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>-O), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 120.7 (CH), 126.1 (CH), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.0 (CH), 131.7 (CH), 137.1 (C), 143.5 (C), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O) ppm. **IR**  $\nu$  1751, 1733, 1509 cm<sup>-1</sup>. **Análisis Elemental** de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S (344.42): Calculado C: 66.26, H: 5.85. Encontrado C: 66.34, H: 5.79.

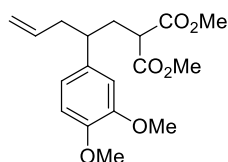
### Síntesis de 5p



Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2m** (25.5 mg, 0.09 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (17.0 mg, 0.11 mmol) y TFAA (6  $\mu$ L, 0.05 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5p** como un sólido blanco; (31.7 mg, 91%). Pf: 34-37°C. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.55-2.62 (m, 2H), 3.52 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.37 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  34.7 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH), 50.1 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>-O), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 123.3 (CH), 124.2 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 26.3 (CH), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH), 127.6 (CH),

128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH), 131.4 (CH), 131.6 (C), 131.9 (CH), 134.3 (C), 137.2 (C), 139.1 (C), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O) ppm. **IR**  $\nu$  1751, 1734, 1497 cm<sup>-1</sup>. **Análisis Elemental** de C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (388.46): Calculado C: 77.30, H: 6.23. Encontrado C: 77.39, H: 6.17.

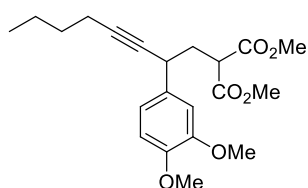
### Síntesis de 5q



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2j** (26.5 mg, 0.09 mmol), aliltrifluoroborato potásico **11d** (26.6 mg, 0.18 mmol) y BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (22  $\mu$ L, 0.18 mmol) en 0.9 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5q** como un aceite incoloro; (20.4 mg, 68%).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.00-2.09 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.17 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.93-5.02 (m, 2H), 5.57-5.71 (m, 1H), 6.63-6.68 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  35.1 (CH<sub>2</sub>), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH), 49.9 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>-O), 52.6 (CH<sub>3</sub>-O), 56.0 (2CH<sub>3</sub>-O), 110.9 (CH), 111.03 (CH), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 120.0 (CH), 135.6 (C), 136.4 (CH), 147.8 (C), 149.1 (C), 170.0 (C=O), 170.1 (C=O) ppm. **IR**  $\nu$  1755, 1737, 1513 cm<sup>-1</sup>. **Análisis elemental** de C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (336.38): Calculado C: 64.27, H: 7.19. Encontrado C: 64.37, H: 7.09.

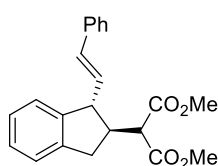
### Síntesis de 5r



Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2j** (26.5 mg, 0.09 mmol), 1-hexiniltrifluoroborato potásico **11e** (33.8 mg, 0.18 mmol) y BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (22  $\mu$ L, 0.18 mmol) en 0.9 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **5r** como un

aceite incoloro; (25.3 mg, 75%). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 4H), 2.13-2.26 (m, 3H), 2.29-2.39 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 8H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.80-6.91 (m, 3H), ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.8 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (CH), 52.7 (2CH<sub>3</sub>-O), 56.0 (CH<sub>3</sub>-O), 56.1 (CH<sub>3</sub>-O), 80.2 (C $\equiv$ C), 84.9 (C $\equiv$ C), 110.8 (CH), 111.3 (CH), 119.6 (CH), 134.1 (C), 148.1 (C), 149.1 (C), 169.7 (C=O), 169.9 (C=O) ppm. **IR**  $\nu$  2257, 1755, 1739, 1513 cm<sup>-1</sup>. **Análisis elemental** de C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub> (376.44): Calculado C: 67.00, H: 7.50. Encontrado C: 66.95, H: 7.46.

### Síntesis de trans-5s

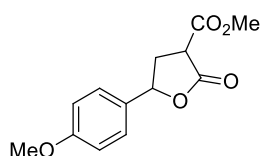


Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2o** (30.0 mg, 0.12 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (22.5 mg, 0.15 mmol) y TFAA (9  $\mu$ L, 0.06 mmol) en 0.7 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **trans-5s** como un aceite incoloro; (28.9 mg, 69%). **<sup>1</sup>H-RMN** (500

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.83 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.98 (quint, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.75 (s,

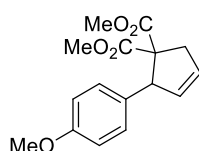
3H), 3.81 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.40 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.4 ( $\text{CH}$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 53.2 ( $\text{CH}$ ), 54.9 ( $\text{CH}$ ), 124.6 ( $\text{CH}$ ), 124.7 ( $\text{CH}$ ), 126.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}$ ), 132.5 ( $\text{CH}$ ), 137.1 ( $\text{C}$ ), 141.7 ( $\text{C}$ ), 144.3 ( $\text{C}$ ), 169.0 ( $\text{C=O}$ ), 169.1 ( $\text{C=O}$ ) ppm. IR v 1750, 1740, 1510  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis Elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$  (350.41): Calculado C: 75.41, H: 6.33. Encontrado C: 75.49, H: 6.39.

### Síntesis de 6

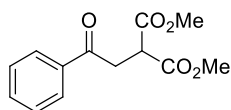


Siguiendo el procedimiento general A y a partir de **2a**, el compuesto **6** se obtuvo como subproducto en algunos experimentos (41-66%). Isómero *trans*:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47 (ddd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.98 (ddd,  $J = 13.3$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.68 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H) ppm. Isómero *cis*:  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.68-2.85 (m, 2H), 3.80 (dd,  $J = 11.9$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.41 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H) ppm. Isómeros *cis* y *trans*:  $^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.6-34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 47.1-47.8 ( $\text{CH}$ ), 53.0-53.1 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 80.1-80.7 ( $\text{CH}$ ), 114.2-114.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6-127.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7-130.3 ( $\text{C}$ ), 160.0-160.2 ( $\text{C}$ ), 168.1-168.2 ( $\text{C}$ ), 171.4-171.5 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis Elemental** de  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (250.25): Calculado C: 62.39, H: 5.64. Encontrado C: 62.34, H: 5.68.

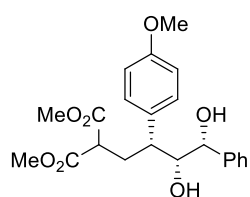
### Síntesis de 12



Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2n** (30.2 mg, 0.10 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (22.5 mg, 0.15 mmol) y TFAA (9  $\mu\text{L}$ , 0.06 mmol) en 0.7 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **12** como un aceite incoloro; (22.2 mg, 74%). Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2n** (30 mg, 0.10 mmol), *trans*-estiriltrifluoroborotopotáscico **4a** (37.8 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu\text{L}$ , 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2), **12** como un aceite incoloro; (19.5 mg, 67%).  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.76 (dt,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 4.44 (dq,  $J = 17.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.82 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.65-5.68 (m, 1H), 5.82-5.85 (m, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.0 ( $\text{CH}$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 65.1 ( $\text{C}$ ), 113.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}$ ), 130.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $\text{C}$ ), 132.4 ( $\text{CH}$ ), 158.9 ( $\text{C}$ ), 170.1 ( $\text{C=O}$ ), 172.8 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis Elemental** de  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (290.31): Calculado C: 66.19, H: 6.25. Encontrado C: 66.23, H: 6.21.

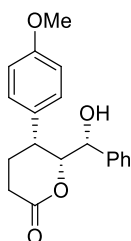
**Síntesis de 13**

Siguiendo el procedimiento general A, a partir de **2ñ** (36.8 mg, 0.10 mmol), ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (22.5 mg, 0.15 mmol) y TFAA (9  $\mu$ L, 0.06 mmol) en 0.7 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **13** como un aceite incoloro; (13.3 mg, 53%). Siguiendo el procedimiento general B, a partir de **2ñ** (36.8 mg, 0.10 mmol), *trans*-estiriltrifluoroborotopotásico **4a** (37.8 mg, 0.18 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (22  $\mu$ L, 0.18 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, después de purificación por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt 8/2), **13** como un aceite incoloro; (15.0 mg, 60%).  **$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 128.0 ( $2\text{CH}$ ), 128.6 ( $2\text{CH}$ ), 133.4 ( $\text{CH}$ ), 135.8 (C), 169.3 ( $2\text{C=O}$ ), 196.3 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis Elemental** de  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$  (250.25): Calculado C: 62.39, H: 5.64. Encontrado C: 62.33, H: 5.59.

**5.3. TRANSFORMACIÓN DE LOS COMPUESTOS 5 EN LAS LACTONAS DE INTERÉS 14.****Procedimiento para la síntesis del diol intermedio 15. Dihidroxilación de Upjohn.**

Sobre una mezcla de NMO (*N*-óxido de *N*-Metilmorfolina, 10.5 mg, 0.09 mmol) en agua (62  $\mu$ L) y acetona (0.6 mL) bajo atmósfera de argón se adicionó el compuesto **5a** (30 mg, 0.08 mmol). La mezcla se enfrió a 0  $^\circ\text{C}$  y se adicionó  $\text{OsO}_4$  (54  $\mu$ L, 2.5% en  $t\text{-BuOH}$ ). La reacción se agitó a t.a. durante la noche y entonces se añadió una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (0.5 mL). La acetona se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se filtraron. El disolvente fue eliminado a presión reducida para obtener un aceite incoloro que fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano / AcOEt (1:1 v/v) como eluyente obteniéndose **15** en forma de aceite incoloro (19.5 mg, 65%).  **$^1\text{H}$ -RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33-2.42 (m, 3H), 2.45-2.49 (m, 1H), 2.53 (br s, 1H), 3.15 (dd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.96 (dd,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H) ppm.  **$^{13}\text{C}$ -RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}$ ), 49.8 ( $\text{CH}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 75.3 ( $\text{CH}$ ), 78.1 ( $\text{CH}$ ), 114.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 (C), 140.9 (C), 158.9 (C), 169.8 ( $\text{C=O}$ ), 169.9 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **IR**  $\nu$  3250 (br), 1750, 1510  $\text{cm}^{-1}$ . **Análisis Elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_7$  (402.44): Calculado C: 65.66, H: 6.51. Encontrado C: 65.76, H: 6.45.

**Procedimiento para la síntesis del la lactona 14.**



Sobre una disolución del diol **15** (19.5 mg, 0.05 mmol) en metanol (0.3 mL) con agitación se añadió KOH (7 mg, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche, se añadió entonces HCl 1M (0.3 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadió DMSO (0.3 mL). La mezcla se agitó a 140 °C durante la noche, seguidamente se añadió NH<sub>4</sub>Cl (0.5 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl, secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida dando lugar un sólido blanco que fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexano / AcOEt (1:1 v/v) como eluyente para obtener el compuesto **14** en forma de aceite incoloro (7.7 mg, 51%). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.06-2.10 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.83–2.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.62 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.04-7.07 (m, 4H), 7.28-7.29 (m, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.2 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>-O), 73.7 (CH), 86.6 (CH), 114.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH), 129.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.3 (C), 138.7 (C), 158.9 (C), 171.6 (C=O) ppm. IR ν 3240 (br), 1740, 1505 cm<sup>-1</sup>. **Análisis Elemental** de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (312.36): Calculado C: 73.06, H: 6.45. Encontrado C: 73.15, H: 6.36.





**CAPÍTULO III:**

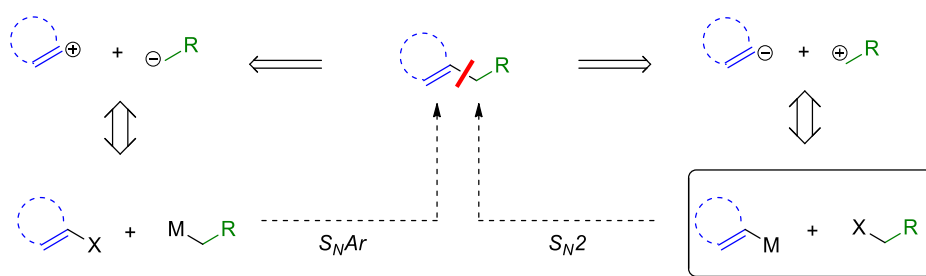
**Acoplamiento cruzado  
estereocomplementario de dioles**



## 1. INTRODUCCIÓN

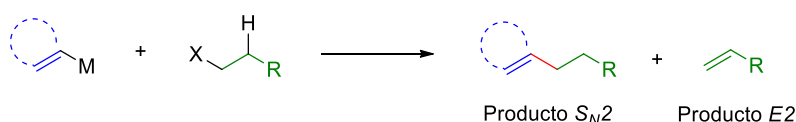
### 1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO CRUZADO

La formación de enlaces  $C(sp^3)-C(sp^2)$  es un aspecto de crucial importancia en síntesis orgánica.<sup>161</sup> Habida cuenta de que los nucleófilos orgánicos carbonados son inherentemente más reactivos frente a (pseudo)haluros de alquilo (reacciones  $S_N2$ ) que de arilo (reacciones  $S_NAr$ ), los procesos que emplean electrófilos de tipo  $C(sp^3)-X$  ( $X$  = (pseudo)haluro) y nucleófilos de tipo  $C(sp^2)-M$  ( $M$  = Li, Mg, Cu) han sido los más desarrollados (Esquema 98).



**Esquema 98.** Caminos  $S_N2$  y  $S_NAr$  en la formación de enlaces  $C(sp^3)-C(sp^2)$

Sin embargo, los procesos  $S_N2$  a menudo presentan como reacción competitiva la reacción de eliminación  $E2$ , que se convierte en el resultado principal al aumentar el impedimento estérico de las especies que reaccionan y la dureza del metal de la especie  $C(sp^2)-M$ , más básica (Esquema 99).



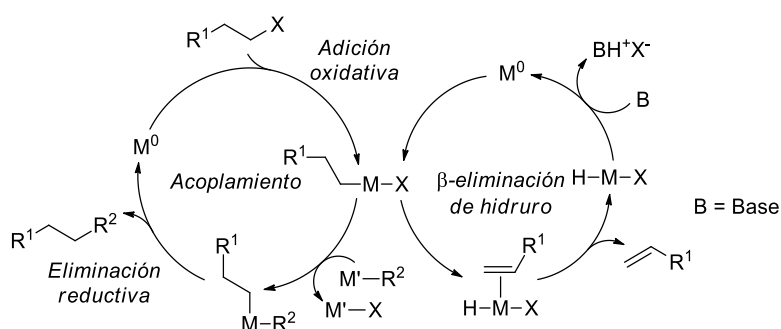
**Esquema 99.** Competencia entre las reacciones  $S_N2$  y  $E2$

Por otro lado, en las últimas décadas las reacciones de acoplamiento cruzado en las que se forman nuevos enlaces  $C(sp^2)-C(sp^2)$  han cobrado especial relevancia en el ámbito de la síntesis orgánica. En dichos acoplamientos participan un reactivo nucleófilo ( $C(sp^2)-M$  normalmente un compuesto organometálico), una especie electrófila ( $C(sp^2)-X$ ,  $X$  = (pseudo)haluro) y un complejo de un metal de transición con bajo estado de oxidación, como por ejemplo  $Pd(0)$ , que cataliza el proceso. En particular, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura,<sup>14</sup> que emplea ácidos borónicos y sus

<sup>161</sup> Véase, por ejemplo: (a) Campeau, L.-C.; Hazari, N.; *Organometallics* **2019**, *38*, 3-35. (b) Hammann, J. M.; Hofmayer, M. S.; Lutter, F. H.; Thomas, L.; Knochel, P. *Synthesis* **2017**, *49*, 3887-3894. (c) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

derivados como reactivos nucleófilos, es uno de los que ha despertado mayor interés y ha sido más estudiado (Ver Capítulo 1, Epígrafe 2.3).

Sin embargo, cuando el electrófilo empleado es una especie de tipo  $C(sp^3)-X$ , como ocurre en el caso de los (pseudo)haluros de alquilo, la reacción tiene lugar con mayor dificultad. El enlace  $C(sp^3)-X$  es más rico en electrones que el correspondiente  $C(sp^2)-X$ . Esta diferencia se traduce en una predisposición menor a sufrir adición oxidativa por parte de los compuestos de tipo  $C(sp^3)-X$  en presencia de complejos de metales de transición con bajo estado de oxidación, ricos en electrones. Adicionalmente, la eliminación reductiva, etapa que conduce al producto final y a la regeneración de la especie catalítica, es relativamente lenta, lo cual puede traducirse en la aparición de reacciones secundarias no deseadas. Concretamente, cuando los (pseudo)haluros de alquilo poseen átomos de hidrógeno en posición  $\beta$ , la reacción de  $\beta$ -eliminación hidruro<sup>162</sup> se encuentra termodinámicamente favorecida y tiene tendencia a ocurrir más rápidamente que la eliminación reductiva, generando predominantemente subproductos olefínicos en muchos de los sistemas catalíticos (Figura 18). La  $\beta$ -eliminación hidruro, unida a la aparición de otras reacciones secundarias no deseadas (como hidro-deshalogenaciones<sup>163</sup> o eliminaciones de HX) han sido los mayores obstáculos en el desarrollo de reacciones de acoplamiento cruzado con este tipo de electrófilos. No obstante, el acoplamiento  $C(sp^2)-C(sp^3)$  ha ido ganando importancia en los últimos años.<sup>164</sup>



**Figura 18.** Ciclos catalíticos en el acoplamiento cruzado y la  $\beta$ -eliminación hidruro

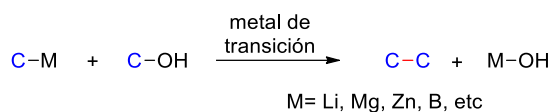
Buena parte de las investigaciones al respecto estuvieron centradas inicialmente en el empleo de haluros de alquilo.<sup>164</sup> Más adelante, el reemplazamiento de los mismos por alcoholes, los cuales se encuentran ampliamente disponibles además de ser menos

<sup>162</sup> Para revisiones, véase: O'Reilly, M. E.; Dutta, S.; Veige, A. S. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8105-8145.

<sup>163</sup> Para revisiones, véase: Alonso, F.; Beletskaya, I.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4009-4092.

<sup>164</sup> Para una revisión reciente, véase, por ejemplo: (a) Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587-9652. (b) Manolikakes, G. *Comprehensive Organic Synthesis* (2nd Edition) **2014**, *3*, 392-464. (c) Swift, E. C.; Jarvo, E. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5799-5817. (d) Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937-4947. (e) Frisch, A.C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674-688.

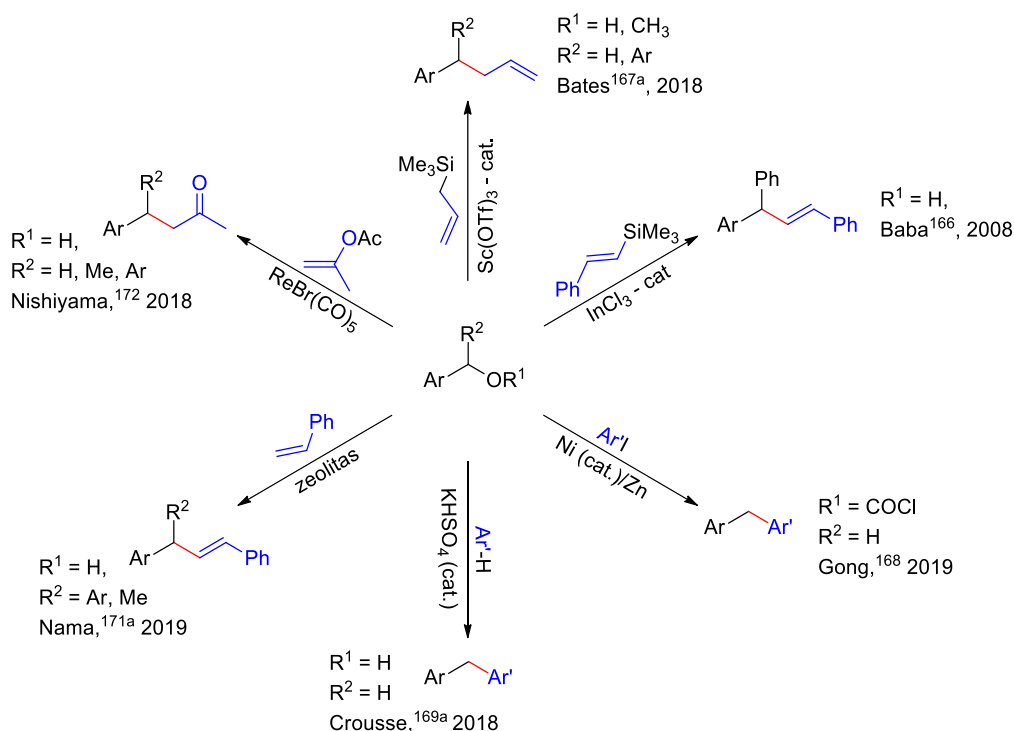
perjudiciales para el medio ambiente (el grupo saliente es hidroxilo en lugar de haluro), ha estado presente en numerosos trabajos (Esquema 100).<sup>165</sup>



**Esquema 100.** Reacción de acoplamiento cruzado sobre alcoholes

## 1.2. ACOPLAMIENTO CRUZADO DE ALCOHOLES BENCÍLICOS CON DISTINTOS NUCLEÓFILOS CARBONADOS

El empleo de alcoholes bencílicos y sus derivados en reacciones de acoplamiento cruzado  $\text{C}(sp^2)\text{--C}(sp^3)$ , ya sea con o sin metal de transición, ha sido bastante estudiado. Se recogen en el Esquema 101 algunos ejemplos recientes de este tipo de acoplamiento.



**Esquema 101.** Acoplamiento cruzado entre alcoholes bencílicos y distintos nucleófilos carbonados

Existen antecedentes en la bibliografía acerca de la utilización de silanos para realizar acoplamientos con alcoholes bencílicos. Así, se han utilizado alqueniilsilanos

<sup>165</sup> Para revisiones, véase: (a) Dryzhakov, M.; Richmond, E.; Moran, J. *Synthesis* **2016**, 48, 935-959. (b) Kumar, R.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1121-1146. (c) Walton, J. W.; Williams, J. M. J. *Agnew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12166-12168. (d) Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruenau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4467-4483.

para funcionalizar alcoholes bencídricos empleando  $\text{InCl}_3$  como catalizador.<sup>166</sup> El empleo de alilsilanos en este tipo de transformaciones resulta más habitual.<sup>167</sup> Así por ejemplo, el empleo de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como catalizador ha permitido el acoplamiento directamente sobre los alcoholes libres.<sup>167a</sup> También existen precedentes de la arilación de alcoholes bencídricos mediante el empleo de arilzincatos.<sup>168</sup> En esta ocasión, el alcohol se encontraba protegido en forma de cloroformiato. Se pueden encontrar también antecedentes en la bibliografía en los que el nucleófilo empleado es un sistema aromático rico en electrones, teniendo lugar el acoplamiento mediante una reacción de Friedel-Crafts.<sup>169</sup> Así por ejemplo, se ha estudiado la bencilación de arenos empleando  $\text{KHSO}_4$  como catalizador del proceso, obteniendo una gran variedad de diarilmetanos.<sup>169a</sup> Esta metodología se ha empleado en la síntesis total de la Proantocianidina, un producto natural polifenólico con múltiples actividades biológicas.<sup>170</sup> El acoplamiento entre alcoholes bencídricos y olefinas también se ha estudiado recientemente.<sup>171</sup> Concretamente, el empleo de zeolitas ha resultado eficaz para llevar a cabo la adición de estireno a distintos alcoholes libres.<sup>171a</sup> Por último, la utilización de acetatos de enol como nucleófilos ha permitido funcionalizar directamente alcoholes bencídricos de manera satisfactoria.<sup>172</sup>

### 1.3. ACOPLAMIENTO CRUZADO DE ALCOHOLES BENCÍDICOS CON COMPUESTOS DE BORO.

En lo que respecta al empleo de derivados de boro para llevar a cabo acoplamientos cruzados de tipo  $\text{Ar-C}(sp^3)\text{-C}(sp^2)$  empleando alcoholes bencídricos, se pueden encontrar investigaciones donde se emplean tanto alcoholes protegidos como libres.

#### 1.3.1. Acoplamiento sobre alcoholes bencídricos protegidos

Así por ejemplo, el acoplamiento cruzado entre bencilmetiléteres y arilboronatos ha permitido el acceso a una amplia batería de diarilmetanos y algunos triarilmetanos

<sup>166</sup> Nishimoto, Y.; Kajioka, M.; Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Chem. Commun.* **2008**, 6396-6398.

<sup>167</sup> (a) Solic, I.; Seankongsuk, P.; Loh, J. K.; Vilaivan, T.; Bates, R. W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 119-123. (b) Umeda, R.; Jikyo, T.; Toda, K.; Osaka, I.; Nishiyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1121-1124. (c) Di, Y.; Yoshimura, T.; Naito, S.-i. Kimura, Y.; Kondo, T. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18885-18894.

<sup>168</sup> Pan, Y.; Gong, Y.; Song, Y.; Tong, W.; Gong, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4230-4233.

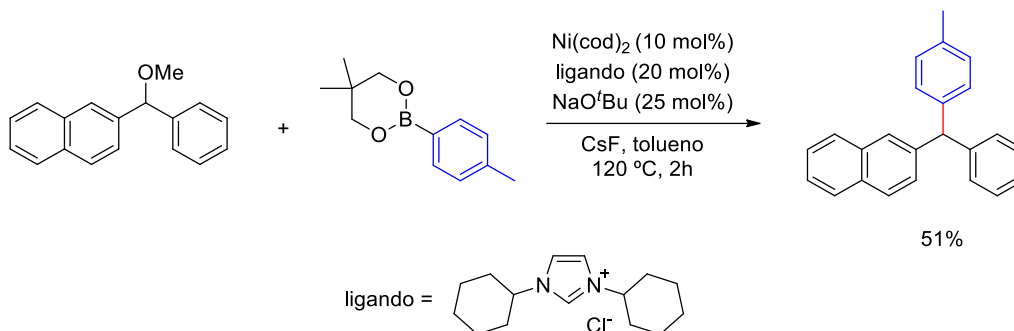
<sup>169</sup> (a) Tang, R.-J.; Milcent, T.; Crousse, B. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14001-14009. (b) Mo, X.; Yakiwchuk, J.; Dansereau, J.; McCubbin, J. A.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9694-9703.

<sup>170</sup> Sharma, P. K.; Romanczyk Jr, L. J.; Kondaveti, L.; Reddy, B.; Arumugasamy, J.; Lombardy, R.; Gou, Y.; Schroeter, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2306-2309.

<sup>171</sup> (a) Chavella, D.; Macharla, A. K.; Kodumuri, S.; Banothu, R.; Gajula, K. S.; Amrutham, V.; Gennadiyeva, G. N.; Nama, N. *Cat. Commun.* **2019**, *123*, 114-118. (b) Yaragorla, S.; Pareek, A.; Dada, R.; Almansour, A. I.; Arumugam, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5841-5845.

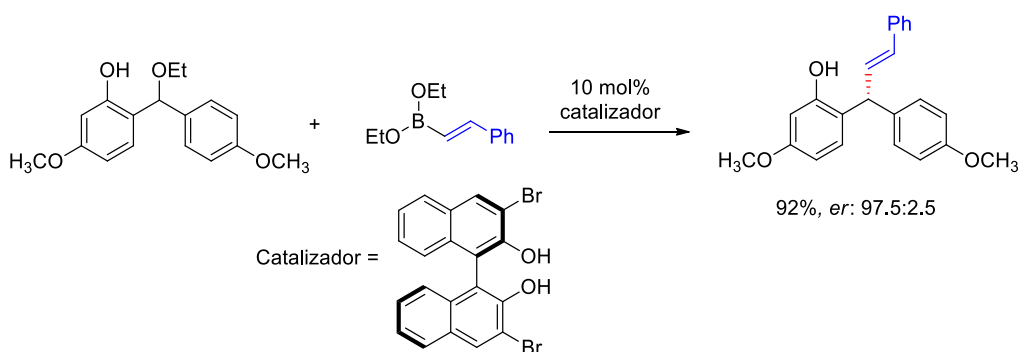
<sup>172</sup> Umeda, R.; Takahashi, Y.; Yamamoto, T.; Iseki, H.; Osaka, I.; Nishiyama, Y. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *877*, 92-101.

(Esquema 102).<sup>173a</sup> Los resultados previos de los autores en el acoplamiento cruzado de arilboronatos con arilmetiléteres<sup>173b</sup> y con alquenilmetiléteres,<sup>173c</sup> sirvieron para el desarrollo óptimo del sistema catalítico empleado, formado por Ni(cod)<sub>2</sub> y 1,3-diciclohexilimidazol-2-ilideno.



**Esquema 102.** Formación de triarilmetanos por acoplamiento cruzado de diarilmetiléteres con arilboronatos

En otra de las investigaciones al respecto, Schaus empleó boronatos para funcionalizar éteres bencílicos de manera estereocontrolada, gracias al empleo de cantidades catalíticas de un bifenol quiral.<sup>174</sup> En uno de los múltiples ejemplos estudiados, los autores introdujeron el fragmento estirilo con rendimiento y relación diastereomérica excelentes gracias al empleo de 3,3'-dibromo-BINOL como catalizador (Esquema 103). Sin embargo, para el éxito de la reacción resultó estrictamente necesaria la presencia de un grupo OH en posición *orto* en uno de los anillos aromáticos del sustrato inicial. La reacción fracasó al llevarla a cabo sobre análogos en los que el grupo hidroxilo fue eliminado o sustituido por un grupo metoxilo. Estos resultados sugieren que el producto no se formó por acoplamiento directo entre el boronato y el diarilmetil éter, sino que fue obtenido a través de un camino diferente.

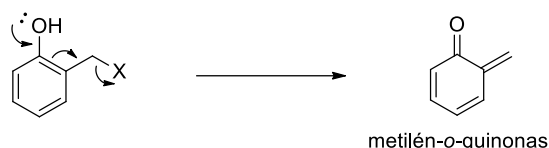


**Esquema 103.** Adición enantioselectiva de boronatos a éteres bencílicos catalizada por bifenoles quirales

<sup>173</sup> (a) Tobisu, M.; Yasutome, A.; Kinuta, H.; Nakamura, K.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5572-5575. (b) Shimasaki, T.; Konno, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4890-4892. (c) Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866-4869.

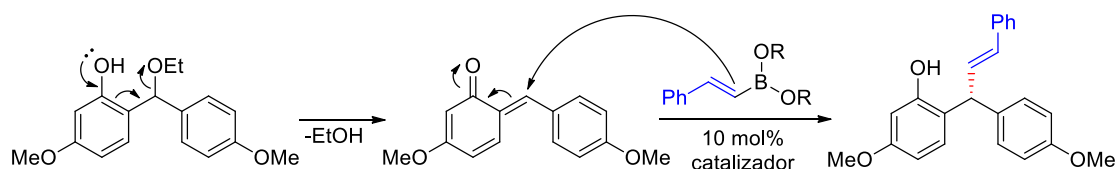
<sup>174</sup> Luan, Y.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19965-19968.

La formación de metilén-*orto*-quinonas (*o*QMs) es una reacción bien conocida que pueden experimentar determinados fenoles.<sup>175</sup> Así, cuando los fenoles disponen en posición *orto* de un sustituyente CH-X (siendo X un buen grupo saliente, como por ejemplo haluro, alcoxilo, etc), el grupo OH fenólico puede activar la eliminación de dicho grupo, dando lugar a la formación de *o*QMs (Esquema 104).



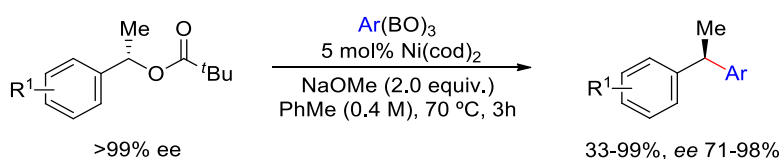
**Esquema 104.** Formación de metilén-*o*-quinonas

Por lo tanto, el diarilmetiletiléter empleado por los autores puede sufrir una transformación de este tipo dando lugar a la formación de la correspondiente *o*QM. Seguidamente, la adición conjugada del éster borónico sobre el doble enlace exocíclico de la *o*QM conduciría a la formación del producto final (Esquema 105).



**Esquema 105.** Curso de reacción propuesto para el acoplamiento de boronatos catalizada por bifenoles quirales

También existen antecedentes acerca del empleo de boroxinas en reacciones de este tipo. Así, se ha descrito el acoplamiento cruzado estereoespecífico entre pivalatos bencílicos y arilboroxinas (Esquema 106).<sup>176</sup>



**Esquema 106.** Acoplamiento estereoespecífico entre pivalatos bencílicos y arilboroxinas catalizado por níquel

Aunque fue necesario disponer del alcohol bencílico en forma de éster, así como de cantidades catalíticas de Ni(cod)<sub>2</sub> para asegurar el éxito de la reacción, la sustitución tuvo lugar conservándose el exceso enantiomérico del sustrato inicial. La reacción tuvo

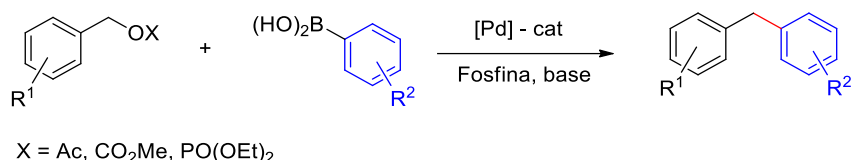
<sup>175</sup> Para revisiones acerca de la reactividad y síntesis de metiluros de quinona, véase: (a) Singh, M. S.; Nagaraju, A.; Anand, N.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 55924-55959. (b) Toteva, M. M.; Richard, J. P. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, *45*, 39-91. (c) Pathak, T. P.; Sigman, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9210-9215.

<sup>176</sup> Zhou, Q.; Srinivas, H. D.; Dasgupta, S.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3307-3310.



lugar también al usar ácidos borónicos, no obstante, los mejores resultados se obtuvieron con el empleo de boroxinas.

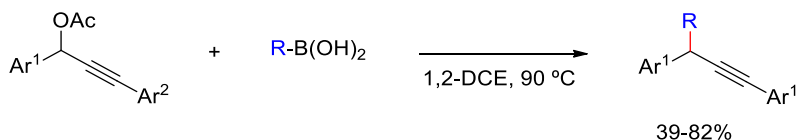
En lo que respecta al empleo de ácidos borónicos para realizar acoplamientos cruzados con alcoholes bencílicos, se pueden encontrar múltiples ejemplos de este acoplamiento empleando alcoholes bencílicos protegidos en forma de éster,<sup>177</sup> carbonato<sup>178</sup> o fosfonato<sup>179</sup> (Esquema 107).



**Esquema 107.** Acoplamiento entre ácidos arilborónicos y alcoholes bencílicos protegidos catalizado por paladio

En todos los casos, fue necesaria la presencia de Pd(0) (normalmente generado *in situ* a través de especies de Pd(II) y una fosfina),<sup>180</sup> imprescindible en el ciclo catalítico a través del cual ocurre el acoplamiento.

Más adelante, Ueda ha estudiado la reacción en ausencia de catálisis de paladio.<sup>181</sup> El proceso se llevó a cabo directamente mediante calefacción de los reactivos en 1,2-DCE. En esta ocasión se utilizaron una serie acetatos arilpropargílicos que fueron acoplados con diferentes ácidos aril- y alquénilborónicos con rendimientos entre moderados y muy buenos (Esquema 108).



**Esquema 108.** Acoplamiento cruzado entre ácidos borónicos y acetatos bencílicos

Por su parte, tal y como se mencionó en el Capítulo I, Tang logró el acoplamiento estereoespecífico entre mesilatos quirales y ácidos alquénil- o arilborónicos en ausencia de metal de transición (Esquema 109).<sup>47</sup> No obstante, la presencia del grupo CONH en posición contigua al carbono que sufre la sustitución fue imprescindible para el éxito de la reacción (véase página 58).

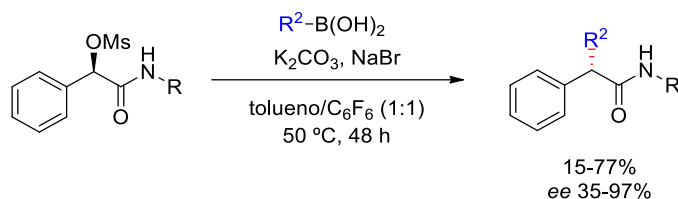
<sup>177</sup> (a) Ohsumi, M.; Nishiwaki, N. *ACS Omega* **2017**, 2, 7767-7771. (b) Kuwano, R.; Yokogi, M. *Chem. Commun.*, **2005**, 47, 5899-5901.

<sup>178</sup> (a) Yu, J.-Y. Kuwano, R.; *Org. Lett.* **2008**, 10, 973-976. (b) Kuwano, R.; Yokogi, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 945-947.

<sup>179</sup> McLaughlin, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4875-4878.

<sup>180</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics* **2001**, 20, 3241-3249 (b) Amatore, C.; Carre', E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, 14, 1818-1826. (c) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013.

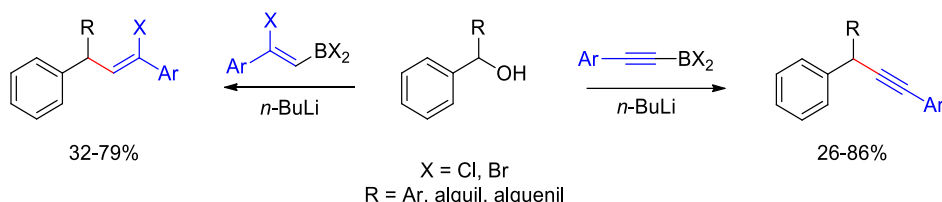
<sup>181</sup> Ueda, M.; Nakakoji, D.; Morisaki, T.; Ryu, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7040-7045.



**Esquema 109.** Acoplamiento cruzado entre ácidos borónicos y mesilatos quirales

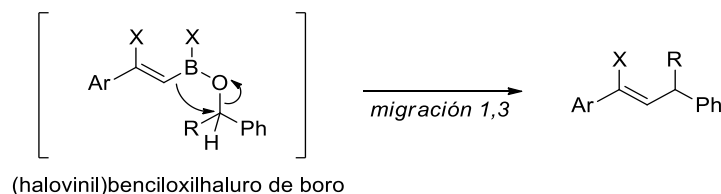
### 1.3.2. Acoplamiento sobre alcoholes bencílicos libres

Resulta habitual encontrar investigaciones donde el acoplamiento tiene lugar entre alcoholes bencílicos libres y diferentes reactivos de boro. Así por ejemplo, Kabalka utilizó alquénil- y alquinildihaluros de boro en reacciones de este tipo (Esquema 110).<sup>182</sup>



**Esquema 110.** Alquénilación y alquinilación de alcoholes bencílicos

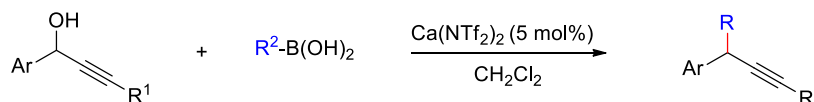
Los dihaluros de boro (generados *in situ* por reacción del correspondiente alquino con trihaluros de boro y *n*-BuLi), reaccionaron con los alcoholes bencílicos en presencia de cantidades equimoleculares de *n*-BuLi. Los autores sugieren la formación de un (halovinil)benciloxilhaluro de boro intermedio (Figura 19), que evolucionaría hacia la formación del producto final mediante migración-1,3 del resto carbonado unido a boro. Cabe destacar que además de los buenos rendimientos obtenidos, la geometría del doble enlace introducido se mantuvo durante el acoplamiento.



**Figura 19.** Intermedio de reacción propuesto en las reacciones con dihaluros de boro

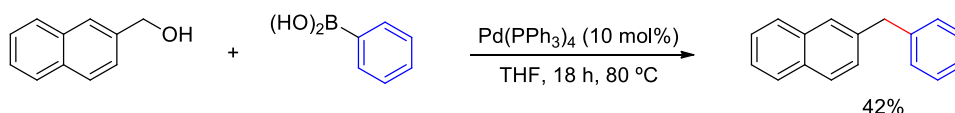
<sup>182</sup> (a) Kabalka, G. W.; Yao, M.-L.; Borella, S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 879-881. (b) Kabalka, G. W.; Yao, M.-L.; Borella, S.; Wu, Z. *Chem. Commun.* **2005**, 19, 2492-2494. (c) Kabalka, G. W.; Yao, M.-L.; Borella, S.; Wu, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2865-2867.

En lo que respecta al acoplamiento cruzado empleando ácidos borónicos, se ha descrito la adición de ácidos alquénilborónicos a alcoholes arilpropargílicos con la ayuda de cantidades catalíticas de  $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$  (Esquema 111).<sup>183</sup> Los autores aprovecharon la facilidad que tienen los alcoholes de formar carbocationes en presencia sales de calcio<sup>184</sup> para hacerlos reaccionar con ácidos borónicos generando una amplia cantidad de productos de acoplamiento con buenos rendimientos (50-87%).



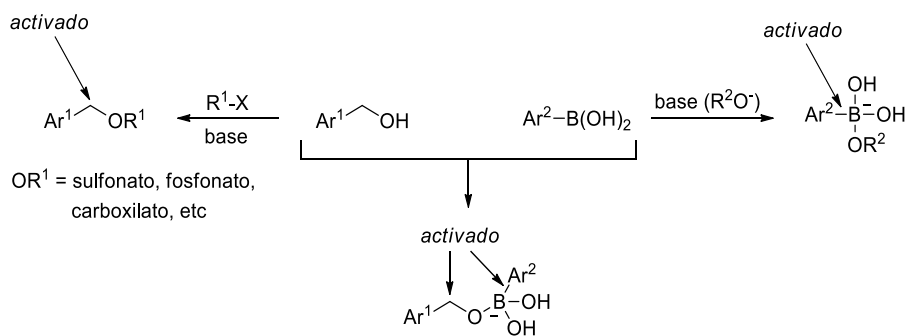
**Esquema 111.** Acoplamiento cruzado entre ácidos borónicos y alcoholes bencílicos

Por su parte, Shi ha investigado las reacciones de acoplamiento entre ácidos arilborónicos y alcoholes bencílicos libres en presencia de paladio como catalizador.<sup>185</sup> Entre los ejemplos estudiados, describió la arilación de naftilmetanol empleando ácido fenilborónico (Esquema 112).



**Esquema 112.** Acoplamiento entre naftilmetanol y ácido fenilborónico catalizada por paladio

Es interesante mencionar que la reacción tuvo lugar sin la necesidad de adicionar una base. Los autores sugieren que el ácido borónico y el alcohol bencílico se activan entre sí mutuamente mediante la formación intermolecular de un borato (Esquema 113).<sup>186</sup>



**Esquema 113.** Activación mutua entre ácidos borónicos y alcoholes bencílicos

<sup>183</sup> Leboeuf, D.; Presset, M.; Michelet, B.; Bour, C.; Benzenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11001-11005.

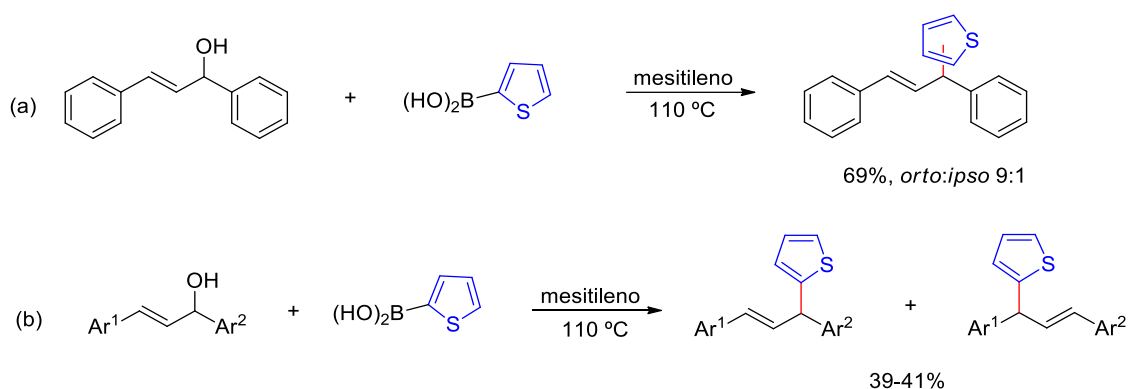
<sup>184</sup> Para una revisión reciente, véase: (a) Begouin, J.-M.; Niggemann, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8030-8041. (b) Harder, S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852-3876.

<sup>185</sup> Cao, Z.-C.; Yu, D.-G.; Zhu, R.-Y.; Wei, J.-B.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2683-2686.

<sup>186</sup> Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7097-7100.

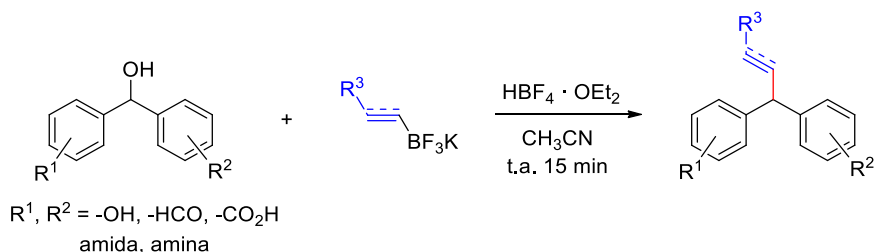
En estos intermedios, el anión borato puede activar el enlace C-O de la misma forma que es habitualmente activado por otros aniones (como sulfonato o fosfonato), convirtiendo el grupo hidroxilo en un mejor grupo saliente. Adicionalmente, el enlace C-B también resulta activado mediante la formación intermolecular de un borato, a través del cual la transmetalación resulta favorecida.

La adición de ácidos heteroarilborónicos a alcoholes arilalílicos libres en ausencia de metal de transición ha sido estudiada por Cheng.<sup>187</sup> La reacción tuvo lugar con buenos rendimientos (hasta 94%) mediante calefacción directa de los reactivos en mesitileno (Esquema 114a). Sin embargo, la utilización de ácido 2-tienilborónico condujo a mezclas del producto de alquilación en posiciones 2 (compuesto *ipso*-) y 3 (compuesto *orto*-) del anillo, siendo este último el camino de reacción predominante. Además, surgieron problemas de regioselectividad al utilizar alcoholes alílicos no simétricos, donde la formación de un carbocatión alílico podría permitir la obtención de dos productos diferentes por adición del resto carbonado sobre cada una de las dos posiciones electrófilas del mismo (Esquema 114b).



**Esquema 114.** Adición de ácido 2-tienilborónico a alcoholes arilalílicos

Adicionalmente, se ha descrito el empleo de organotrifluoroboratos potásicos en reacciones de este tipo. Así, se ha llevado a cabo el acoplamiento cruzado entre diarilmetanoles libres y alquenil- o alquiniltrifluoroboratos potásicos (Esquema 115).<sup>147</sup>

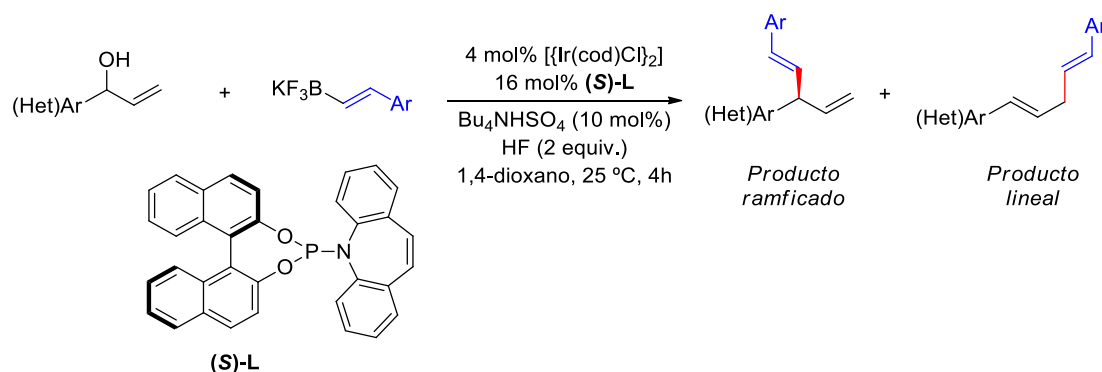


**Esquema 115.** Acoplamiento entre diarilmetanoles y organotrifluoroboratos potásicos promovida por  $HBF_4 \cdot OEt_2$

<sup>187</sup> Li, X.-D.; Xie, L.-J.; Kong, D.-L.; Liu, L.; Cheng, L. *Tetrahedron*, **2016**, 72, 1873-1880.

La transformación tuvo lugar sin la necesidad de utilizar catálisis metálica. En su lugar, se empleó ácido tetrafluorobórico ( $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$ ) como activante del proceso, el cual ya había sido utilizado previamente en reacciones con organotrifluoroboratos sin metal de transición.<sup>147b</sup> Los autores eligieron  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  como activante por ser un ácido lo suficientemente fuerte ( $\text{p}K_a = 0.5$  en agua) como para conseguir la formación de un carbocatión bencidrilo a partir del correspondiente diarilmetanol.

Por su parte, Carreira ha utilizado organotrifluoroboratos potásicos en la vinilación enantioselectiva de alcoholes bencílicos libres.<sup>188</sup> El empleo de un binaftol quiral, esta vez acompañado de cantidades catalíticas de un complejo de iridio, tuvo como resultado la formación del producto de acoplamiento con excesos enantioméricos excelentes (*ee* 94-99%) (Esquema 116). Es importante destacar que la presencia del grupo vinilo en la posición reactiva puede suponer la aparición de problemas de regioselectividad, pudiéndose obtener además del producto de acoplamiento, el producto de adición al grupo vinilo terminal (producto lineal). Sin embargo, este problema desapareció al emplear el mencionado sistema catalítico de iridio, que ya había sido empleado previamente por los autores en sustituciones sobre alcoholes alílicos con excelentes resultados,<sup>189</sup> obteniéndose mayoritariamente el producto de sustitución directa (con relaciones ramificado: lineal entre 3:1 y 50:1).



**Esquema 116.** Adición enantioselectiva de organotrifluoroboratos potásicos a alcoholes bencílicos catalizada por bifenoles quirales en presencia de iridio

#### 1.4. ACOPLAMIENTO CRUZADO DE DIOLES BENCÍlicos CON COMPUESTOS DE BORO.

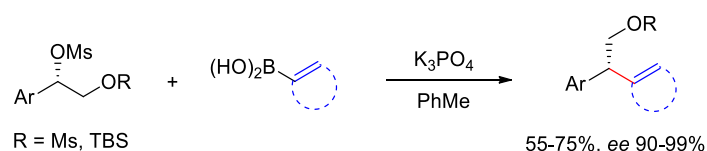
Tal y como se ha podido observar a lo largo de esta introducción, el acoplamiento cruzado de compuestos de boro con alcoholes bencílicos se encuentra presente en la

<sup>188</sup> Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 994-997.

<sup>189</sup> (a) Lafrance, M.; Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3470-3473. (b) Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8652-8655. (c) Roggen, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5568-5571. (d) Defieber, C.; Ariger, M. A.; Moriel, P.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139-3143.

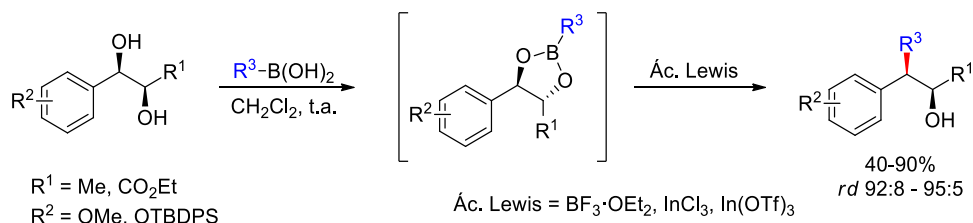
literatura de manera extensiva. Por el contrario, el empleo de dioles para tal fin se encuentra escasamente referenciado.

Tang ha estudiado la reacción de acoplamiento cruzado estereoespecífico entre ácidos alquénilborónicos y dioles protegidos, en los que únicamente el carbono bencílico presentaba quiralidad (Esquema 117).<sup>190</sup> La sustitución tuvo lugar sobre el hidroxilo bencílico, activado como grupo saliente en forma de mesilato, mientras que el grupo hidroxilo contiguo permaneció en todo momento protegido en forma de mesilato o como éter de silicio. La reacción no precisó del uso catálisis metálica, siendo únicamente necesaria la adición de una base para cuaternizar el átomo de boro del ácido borónico aumentando así la nucleofilia de su resto carbonado. Los excesos enantioméricos presentes en los sustratos iniciales se mantuvieron durante la formación del nuevo enlace C-C, dando lugar a los correspondientes productos ópticamente enriquecidos (*ee* 90-99%). La reacción transcurrió con inversión de la configuración, lo cual sugiere directamente un ataque tipo *S<sub>N</sub>2* por parte del fragmento carbonado del ácido borónico sobre el carbono bencílico.



**Esquema 117.** Acoplamiento estereoespecífico entre mesilatos bencílicos y ácidos borónicos

Más adelante (2019), y basándose en algunos de los resultados que se presentan en este capítulo, publicados en 2017, Kim y Lee han descrito el acoplamiento regio- y diastereoselectivo entre dioles bencílicos y ácidos arilvinil- y (hetero)arilborónicos (Esquema 118).<sup>191</sup> La reacción transcurrió a través de un éster borónico cíclico formado por reacción entre el ácido borónico y el diol. A través de este intermedio, la adición de un ácido de Lewis promovió la transferencia del fragmento carbonado al carbono bencílico, generando la aparición del producto de acoplamiento con buen rendimiento y elevada diastereoselectividad.



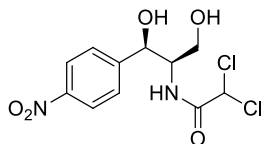
**Esquema 118.** Acoplamiento estereoespecífico entre mesilatos bencílicos y ácidos borónicos

<sup>190</sup> Li, C.; Zhang, Y.; Sun, Q.; Gu, T.; Peng, H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10774-10777.

<sup>191</sup> Yu, H.; Lee, R.; Kim, H.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3566-3578.

## 2. OBJETIVOS

La presencia de compuestos quirales que poseen dos centros estereogénicos contiguos es muy frecuente entre productos naturales y compuestos bioactivos.<sup>192</sup> Es habitual que los distintos diastereómeros de un fármaco muestren actividades farmacológicas diferentes. Los sistemas biológicos son capaces de interaccionar con los isómeros geométricos de un fármaco de manera independiente, metabolizado cada uno de ellos por un camino distinto para generar actividades farmacológicas que pueden ser enormemente diferentes. Mientras que uno de los isómeros puede producir los deseados efectos terapéuticos, otros pueden ser inactivos o, en el peor de los casos, tóxicos.<sup>193</sup> Así, por ejemplo, el cloranfenicol es uno de los agentes antibacterianos más antiguos. Debido a sus buenas propiedades antibióticas, este fármaco se utiliza para tratar un buen número de infecciones bacterianas tales como el cólera, la meningitis o la fiebre tifoidea, entre otras. Sin embargo, de los cuatro posibles diastereoisómeros de esta molécula, únicamente uno (2*R*, 3*R*) es biológicamente activo (Figura 20).<sup>194</sup>



**Figura 20.** Diastereómero biológicamente activo del cloranfenicol

Por este motivo es esencial disponer de los fármacos en sus formas enantio- y diastereoméricamente puras. Habida cuenta de la dificultad experimental en la separación de enantiómeros, resulta de interés desarrollar nuevos métodos sintéticos estereoselectivos que permitan disponer de cada uno de los diastereómeros de un candidato a fármaco de manera ópticamente pura, y de este modo, puedan ser estudiados de manera individual.<sup>195</sup> A pesar de que la estereoquímica de las reacciones diastereoselectivas ha sido ampliamente estudiada, la mayoría de los procedimientos sintéticos desarrollados se encuentran limitados a la síntesis de tan solo una de las dos posibles configuraciones relativas de los productos finales.<sup>196</sup> Por tanto, los avances en metodología sintética que permitan la síntesis estereoselectiva de todos los

<sup>192</sup> Véase, por ejemplo: Jozwiak, K.; Lough, W. J.; Wainer, I. W., Eds. *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, 3rd ed.; Informa: New York, **2012**.

<sup>193</sup> Véase, por ejemplo: Singh, K.; Shakya, P.; Kumar, A.; Alok, S.; Kamal, M.; Singh, S. P. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2014**, *5*, 4644-4659.

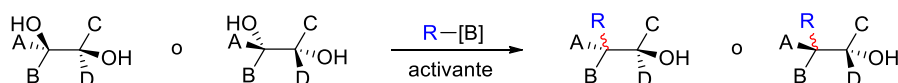
<sup>194</sup> (a) Loncaric, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3675-3678. (b) Ehrlich, J.; Bartz, Q. R.; Smith, R. M.; Joslyn, D. A.; Burkholder, P. R. *Science* **1947**, *106*, 417.

<sup>195</sup> Véase, por ejemplo: (a) Bihani, M.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 534-575. (b) Oliveira, M. T.; uparia, M.; Audisio, D.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13149-13152. (c) Oliveira, M. T.; Audisio, D.; Niyomchon, S.; Maulide, N. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1239-1247. (d) Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065-1068. (e) Luparia, M.; Oliveira, M. T.; Audisio, D.; Frébault, F.; Goddard, R.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12631-12635. (f) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: New York, **1999**; Vols. I-III, Suppl. I-II.

<sup>196</sup> Carreira, E. M.; Kvaerno, L. *Classics in Stereoselective Synthesis*; Wiley: Weinheim, **2009**.

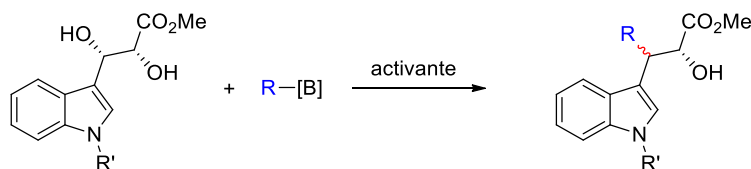
diastereómeros de un compuesto dado a partir de un mismo material de partida son un reto destacado en estudios estereoquímicos, con aplicación directa en la industria farmacéutica.

Por consiguiente, el objetivo de este capítulo es estudiar la reacción de acoplamiento cruzado estereocontrolado empleando dioles y ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metales de transición. De esta forma, se estudiará la posibilidad de partir de un diol común, disponible en sus dos formas enantioméricamente puras mediante dihidroxilación de Sharpless, con objeto de encontrar las condiciones de reacción adecuadas para obtener un diastereómero u otro de los dos posibles para cada enantiómero.



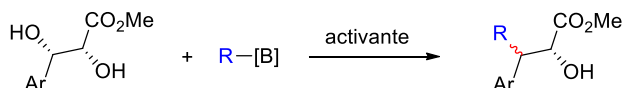
Los estudios se enfocarán en el empleo de dioles *sin* en los que uno de los grupos hidroxilo es bencílico y el otro se encuentra en posición  $\alpha$  con respecto a un grupo éster. Dependiendo de la naturaleza del anillo aromático del alcohol bencílico, el trabajo se centrará en dos objetivos principales:

- a) Acoplamiento cruzado de dioles derivados de indoles: Obtención de triptofoles funcionalizados.



Los triptofoles son indoles funcionalizados en la posición C-3 por una cadena de 2-hidroxietilo, que a su vez puede estar  $\alpha$ - o  $\beta$ -sustituida. Los triptofoles y sus derivados han sido aislados de varias fuentes naturales y algunos de estos compuestos presentan importantes actividades biológicas, haciendo que su síntesis haya sido objetivo de múltiples investigaciones.<sup>197</sup>

- b) Acoplamiento cruzado de otros dioles bencílicos: Obtención de alquenilaril- y diarilmetanos.

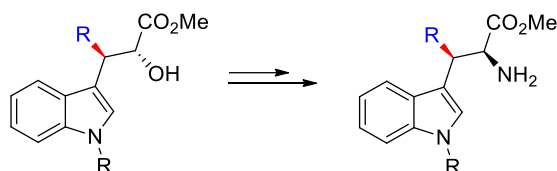


<sup>197</sup> Véase, por ejemplo: (a) Palmeri, A.; Petrini, M. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 490-530. (b) Shen, T.; Zhang, Y.; Liang, Y.-F.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13147-13150. (c) Almieri, A.; Petrini, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3486-3493. (d) Garden, S. J.; da Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399-8412.



El esqueleto de diarilmetano se encuentra presente de manera frecuente como parte de las estructuras de varios fármacos<sup>198</sup> y productos supramoleculares,<sup>199</sup> lo que les convierte en objetivos de interés en síntesis orgánica.

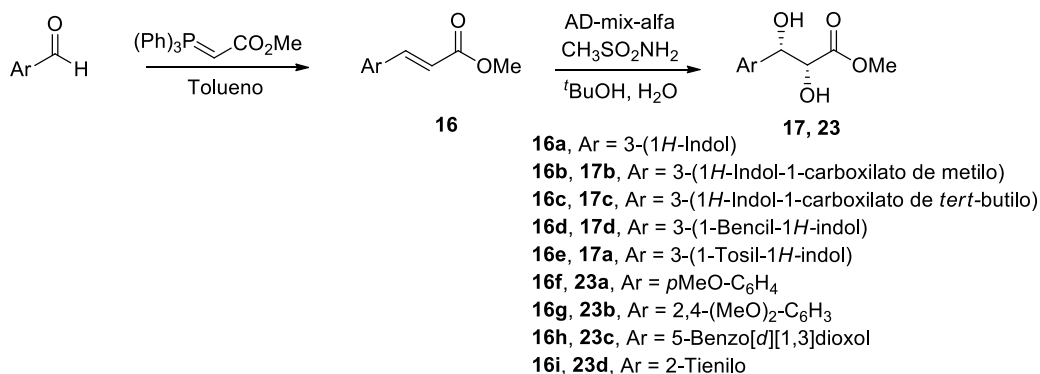
Finalmente, como ejemplo de aplicación sintética, se estudiará la transformación de uno de los triptofoles funcionalizados obtenidos en un  $\beta,\beta$ -diaril- $\alpha$ -aminoéster. Este tipo de derivados de  $\beta,\beta$ -diarilalanina presenta interés como consecuencia de su empleo como farmacóforos y como intermedios en la síntesis de productos naturales.<sup>200</sup>



### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Los materiales de partida **17** y **23** se sintetizaron en su forma ópticamente pura mediante una secuencia de dos reacciones a partir de los correspondientes aldehídos aromáticos (Esquema 119).



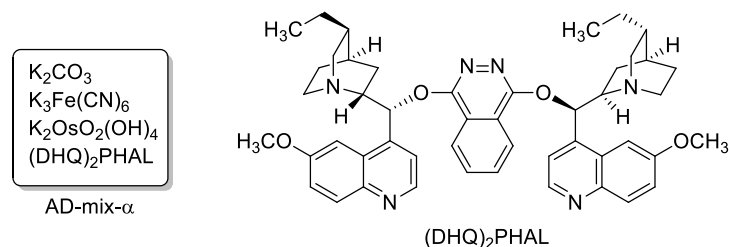
**Esquema 119.** Síntesis de los dioles **17** y **23**

<sup>198</sup> (a) Cheltsov, A. V.; Aoyagi, M.; Aleshin, A.; Yu, E. C.-W.; Gilliland, T.; Zhai, D.; Bobkov, A. A.; Reed, J. C.; Liddington, R. C.; Abagyan, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3899-3906. (b) Long, Y.-Q.; Jiang, X.-H.; Dayam, R.; Sanchez, T.; Shoemaker, R.; Sei, S.; Neamati, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2561-2573.

<sup>199</sup> (a) Jasat, A.; Sherman, J. C. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-968. (b) Conn, M. M.; Rebek, J. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647-1668.

<sup>200</sup> Véase, por ejemplo: (a) Yan, J.; Chen, M.; Sung, H. H.-Y.; Williams, I. D.; Sun, J. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2440-2444. (b) He, F. S.; Jin, J. - H.; Yang, Z.-T.; Yu, X.; Fossey, J. S.; Deng, W.-P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 652-656. (c) Molinaro, C.; Scott, J. P.; Shevlin, M.; Wise, C.; Ménard, A.; Gibb, A.; Junker, E. M.; Lieberman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 999-1006. (d) Chen, G.; Shigenari, T.; Jain, P.; Zhang, Z.; Jin, Z.; He, J.; Li, S.; Mapelli, C.; Miller, M. M.; Poss, M. A.; Scola, P. M.; Yeung, K.-S.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3338-3351.

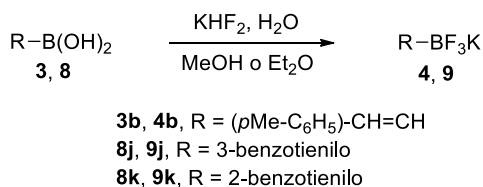
En la primera etapa, los aldehídos se hicieron reaccionar con (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en tolueno a reflujo para obtener los ésteres (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados **16** por reacción de Wittig. El posterior tratamiento de estos intermedios con la mezcla de reactivos “AD-mix” (Figura 21) condujo a la formación de los compuestos **17** o **23** (dihidroxilación de Sharpless).<sup>201</sup>



**Figura 21.** Compuestos presentes en el reactivo AD-mix- $\alpha$

Los compuestos **16a**,<sup>202</sup> **16f**<sup>203</sup> y **16h**<sup>204</sup> así como los dioles **17a**<sup>205</sup> y **23a**<sup>206</sup>, previamente descritos en la literatura, se sintetizaron siguiendo la secuencia presente en el Esquema 119. Por su parte, los compuestos **16b**,<sup>207</sup> **16c**,<sup>208</sup> **16d**,<sup>209</sup> y **16e**<sup>210</sup> se obtuvieron a partir del (*E*)-3-(indol-3-il)acrilato de metilo (**16a**) mediante protección del nitrógeno del anillo de indol empleando condiciones previamente descritas en la bibliografía.

Los organotrifluoroboratos potásicos **4b**,<sup>146</sup> **9j**<sup>211</sup> y **9k**<sup>212</sup> se sintetizaron a partir de los correspondientes ácidos borónicos siguiendo un procedimiento previamente descrito (Esquema 120).

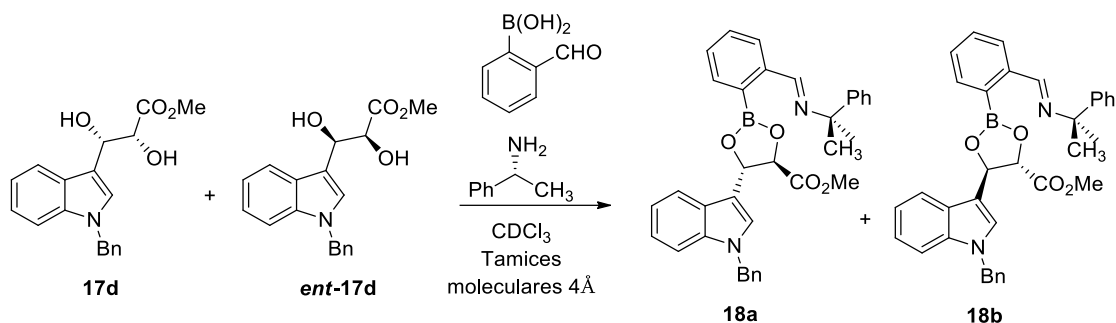


**Esquema 120.** Síntesis de los organotrifluoroboratos potásicos **4b**, **9j** y **9k**

- <sup>201</sup> (a) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, Chapter 6A, p 357. (b) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- <sup>202</sup> McNab, H.; Tyas, R. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8760-8769.
- <sup>203</sup> Zhdanko, A.; Schmauder, A.; Ma, C. I.; Sibley, L. D.; Sept, D.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13349-13357.
- <sup>204</sup> Schobert, R.; Siegfried, S.; Gordon, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *0*, 2393-2397.
- <sup>205</sup> Feldman, K. S.; Vidulova, D. B.; Karatjas, A. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6429-6440.
- <sup>206</sup> Borah, A. J.; Goswami, P.; Barua, N. C.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7128-7130.
- <sup>207</sup> Rousseaux, S.; Liégault, B.; Fangou, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 244-248.
- <sup>208</sup> Chen, M.; Huang, Z.-T.; Zheng, Q.-Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11686-11688.
- <sup>209</sup> Greulich, T. W.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 254-257.
- <sup>210</sup> Hostier, T.; Ferey, V.; Ricci, G.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13898-13901.
- <sup>211</sup> Wilson P. G.; Percy, J. M.; Redmond, J. M.; McCarter, A. W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6384-6393.
- <sup>212</sup> Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 973-980.

### 3.1.1. Determinación de la pureza enantiomérica de los dioles **17d** y *ent*-**17d**

La pureza enantiomérica de los compuestos **17d** y *ent*-**17d** fue determinada mediante  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) después de su derivatización por tratamiento con ácido 2-formilfenilborónico y (*R*)-(+)-1-feniletilamina.<sup>213</sup> Este método permitió la formación de una mezcla de iminoboronatos diastereómeros cuya proporción es un fiel reflejo de la proporción inicial de los dioles enantiómeros (Esquema 121).

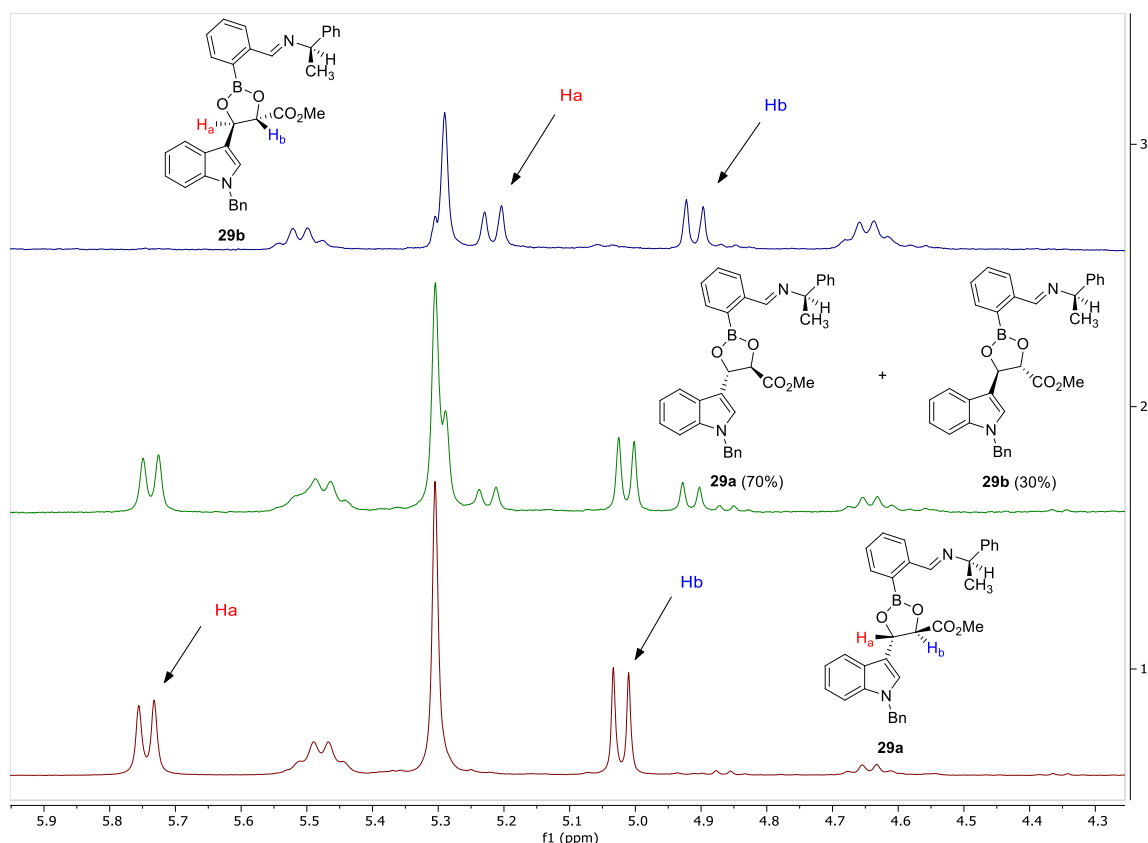


**Esquema 121.** Derivatización quiral de los dioles **17d** y *ent*-**17d** a los iminoboronatos **18a** y **18b**

Para ello, se prepararon los iminoboronatos **18a** y **18b** y se analizaron por  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz). Se preparó adicionalmente una mezcla de los iminoboronatos **18a** y **18b** en proporción 7:3 y se analizó por  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz). Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se muestran en la Figura 22.

Para determinar la pureza enantiomérica, se analizaron las señales  $\text{H}_a$  y  $\text{H}_b$ , las cuales corresponden a los dos protones de los grupos CH directamente unidos a los átomos de oxígeno del boronato. Estas señales aparecieron como dobletes a desplazamientos químicos de 5.02 y 5.73 ppm (para **18a**) y a 4.90 y 5.21 ppm (para **18b**). Las cuatro señales aparecieron claramente diferenciadas en el espectro de la mezcla de **18a** y **18b** (Figura 22, espectro central). Por el contrario, en el espectro individual de **18a**, únicamente se observaron las dos señales correspondientes a **18a**. No se apreciaron las señales correspondientes al iminoboronato **18b** (Figura 22, espectro inferior). Lo mismo ocurrió al examinar el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **18b** (Figura 22, espectro superior). En este caso, solamente se encontraban presentes las señales de  $\text{H}_a$  y  $\text{H}_b$  de **18b**, mientras que a los desplazamientos químicos a los que aparece **18a**, no había presencia de señal alguna. Esta información confirmó que las muestras individuales de los iminoboronatos **18a** y **18b** eran diastereoméricamente puras y, por lo tanto, los dioles **17d** y *ent*-**17d** a partir de los cuales fueron sintetizados eran enantioméricamente puros. De esta forma se pudo concluir que la reacción de Sharpless había sido llevada cabo de manera enantioselectiva, dando lugar a la formación de los dioles **17d** y *ent*-**17d** con *ee* > 99%.

<sup>213</sup> Kelly, A. M.; Pérez-Fuertes, Y.; Arimori, S.; Bull, S. D.; James, T. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1971-1974.



**Figura 22.** Espectros  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) de los compuestos **18a** y **18b** en proporciones de 100:0 (inferior), 70:30 (medio), 0:100 (superior).

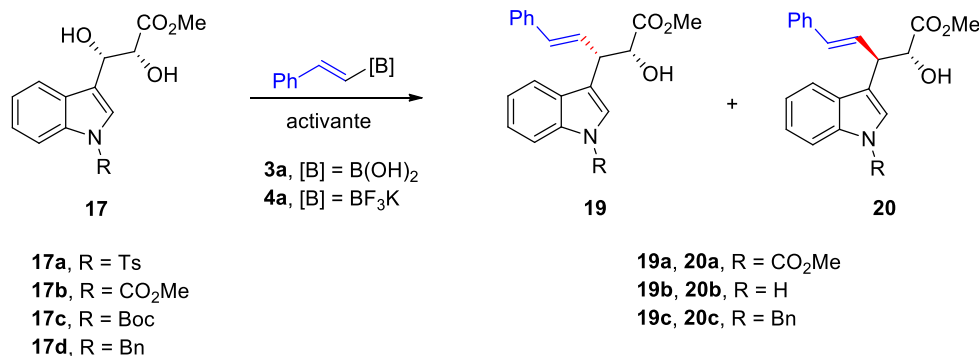
### 3.2. ACOPLAMIENTO CRUZADO DE LOS DIOLES 17 CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

En primer lugar, se procedió a estudiar la reacción de acoplamiento cruzado empleando los dioles enantiopuros *sin* derivados de los indoles **17**.

#### 3.2.1. Estudio del efecto de los activantes en el acoplamiento de los dioles **17** y el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) o el *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**)

Los primeros estudios realizados estuvieron enfocados en conseguir la síntesis estereodivergente de los compuestos **19** y **20**. Para ello, se procedió a evaluar la influencia de los seis activadores indicados inicialmente en el acoplamiento entre el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) o el *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**) y los dioles **17**. Los resultados se recogen en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Acoplamiento cruzado entre los dioles quirales **17** y el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) o el *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**).

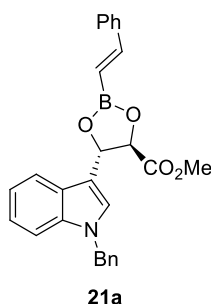


Entrada	17	3a/4a (equiv.)	Activante (equiv.)	T (°C)	19/20 <sup>a</sup> (ratio)	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>17a</b>	<b>3a</b> (1.25)	TFAA (0.50) <sup>c</sup>	t.a.	-	-
2	<b>17b</b>	<b>3a</b> (1.25)	TFAA (0.50) <sup>c</sup>	t.a.	<b>19a/20a</b> (66:44)	30
3	<b>17c</b>	<b>3a</b> (1.25)	TFAA (0.50) <sup>c</sup>	t.a.	<b>19b/20b</b> (81:19)	34
4	<b>17d</b>	<b>3a</b> (1.25)	TFAA (0.50) <sup>c</sup>	t.a.	<b>19c/20c</b> (98:02)	84
5	<b>17d</b>	<b>3a</b> (1.20)	Ac. tartárico (1.20) <sup>d</sup>	t.a.	<b>21a</b>	cuant.
6	<b>17d</b>	<b>3a</b> (1.20)	Ac. tartárico (1.20) <sup>d</sup>	60 °C	<b>21a</b>	-
7	<b>17d</b>	<b>3a</b> (1.20)	BINOL (1.20) <sup>e</sup>	t.a.	<b>21a</b>	-
8	<b>17d</b>	<b>3a</b> (1.20)	BINOL (1.20) <sup>e</sup>	60 °C	<b>21a</b>	-
9	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.25)	TFAA (0.50) <sup>c</sup>	t.a.	-	-
10	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.25)	TFAA (1.20) <sup>c</sup>	t.a.	-	-
11	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.0) <sup>f</sup>	0	-	-
12	<b>17d</b>	<b>4a</b> (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.0) <sup>f</sup>	0	-	-
13	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.50)	HBf <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.50) <sup>g</sup>	-10	<b>19c/20c</b> (17:83)	95
14	<b>17c</b>	<b>4a</b> (1.50)	HBf <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.50) <sup>g</sup>	-10	<b>19b/20b</b> (10:90)	81
15	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.50)	Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (0.30) <sup>h</sup>	t.a.	<b>19c/20c</b> (06:94)	73
16	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.50)	Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (1.0) <sup>h</sup>	t.a.	<b>19c/20c</b> (10:90)	54
17	<b>17d</b>	<b>4a</b> (1.50)	Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (0.30) <sup>h</sup>	60	<b>19c/20c</b> (19:81)	46

a) Determinado por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). b) Rendimiento combinado de los diastereómeros puros. c) TFAA (0.5 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15 min. d) Ácido tartárico (1.20 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h. e) BINOL (1.20 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h. f) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 1h. g) HBf<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 15 min. h) Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24-48h.

El estudio comenzó ensayando cantidades subestequiométricas de TFAA para activar la adición nucleófila del ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a**. La utilización de tosilo como grupo protector del átomo de nitrógeno del grupo indol (**17a**) vino acompañada de una descomposición total de los reactivos (Tabla 5, entrada 1). Cuando la reacción se llevó a

cabo empleando el grupo CO<sub>2</sub>Me como protector (**17b**), se observó la sustitución del grupo hidroxilo bencílico por el fragmento estirilo, aunque tanto el rendimiento como la diastereoselectividad no fueron muy elevados (Tabla 5, entrada 2). El empleo de Boc como grupo protector (**17c**) vino acompañado de un aumento del rendimiento y de la diastereoselectividad, sin embargo, el grupo Boc resultó eliminado durante la reacción, obteniéndose los productos **19b** y **20b** *N*-desprotegidos (Tabla 5, entrada 3). Cuando se empleó un grupo bencilo como grupo protector (**17d**), el compuesto **19c** se formó con buen rendimiento y alta diastereoselectividad (Tabla 5, entrada 4).<sup>214</sup> Adicionalmente se estudió si el empleo de otros activantes podría traducirse un aumento en el rendimiento así como en la diastereoselectividad. De este modo, se procedió a ensayar la reacción sobre **17d**, compuesto que mejores resultados había proporcionado hasta el momento, en presencia de BINOL y ácido tartárico, tanto a temperatura ambiente como a 60 °C (Tabla 5, entradas 5-8). En estos casos, no se obtuvo el producto de sustitución bencílico, sino que se observó la transformación del diol de partida en el boronato **21a** (Figura 23).



**Figura 23.** Boronato **21a**

Este resultado no es de extrañar, pues la formación de un boronato por interacción entre un diol y un ácido borónico es un proceso bien conocido.<sup>215</sup> El compuesto **21a** no pudo ser aislado por cromatografía en columna, pero se observó su formación al evaluar el crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz). Bajo la mayoría de las condiciones empleadas para su formación (Tabla 5, entradas 6-8), la conversión de **17d** en **21a** no fue muy buena, observándose en el crudo de reacción la aparición de varios subproductos que no se identificaron. Por el contrario, el empleo de 1.2 equivalentes de ácido tartárico a temperatura ambiente originó la formación del boronato **21a** de manera prácticamente cuantitativa.

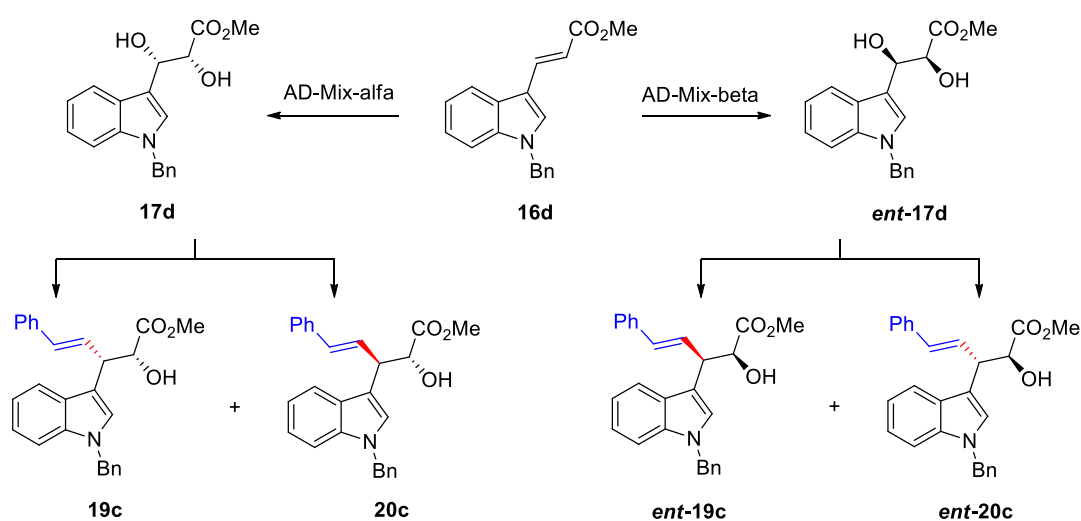
En lo que respecta a la utilización de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**), el empleo de cantidades variables de TFAA así como de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> supuso la descomposición total de los reactivos (Tabla 5, entradas 9-12). Mejores resultados se obtuvieron al utilizar HBF<sub>4</sub> como activante. En estas condiciones, tuvo lugar la

<sup>214</sup> La determinación de la posición relativa entre el resto fenilvinilo y el grupo OH en los compuestos **19** y **20** se detalla más adelante en el Epígrafe 3.4.1.

<sup>215</sup> Véase, por ejemplo: (a) Yan, J.; Springsteen, G.; Deeter, S.; Wang, B. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11205-11209. (b) Pizer, R.; Tihai, C. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3243-3247.

formación del compuesto **20c** con inversión de la configuración en el carbono reactivo de manera mayoritaria y con buen rendimiento (Tabla 5, entrada 13). Cuando estas condiciones se aplicaron sobre el indol **17c**, se mantuvieron los resultados de diastereoselectividad de la reacción, aunque una vez más el grupo Boc resultó eliminado en el proceso (Tabla 5, entrada 14). Por último, la formación de **20c** también se vio favorecida mediante el empleo de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> como activante (Tabla 5, entradas 15-17). Concretamente, se obtuvo un excelente resultado en lo que respecta a la diastereoselectividad en favor del compuesto **20c** al emplear cantidades subestequiométricas de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> a temperatura ambiente, aunque en este caso se observó un ligero descenso del rendimiento en comparación al uso de HBF<sub>4</sub> (Tabla 5, entrada 15).

Por lo tanto, se pudo concluir que resultaba posible llevar a cabo el acoplamiento cruzado estereoselectivo de los dioles **17** tanto con ácidos borónicos como con organotrifluoroboratos potásicos. Las mejores condiciones para la obtención de **19**, con retención de la configuración en el carbono reactivo, consistieron en el empleo de 1.25 equivalentes de ácido borónico junto a 0.5 equivalentes de TFAA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 15 minutos (Tabla 5, entrada 4); y las mejores condiciones para la obtención **20**, con inversión de la configuración en el carbono reactivo, consistieron bien en el empleo de 1.5 equivalentes tanto del organotrifluoroborato potásico como de HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> en CH<sub>3</sub>CN a -10 °C durante 15 minutos (Tabla 5, entrada 13), o bien en el empleo de 1.5 equivalentes del organotrifluoroborato potásico junto a 0.3 equivalentes de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 24-48 horas (Tabla 5, entrada 15). En estas condiciones optimizadas, el empleo del enantiómero de **17d** (*ent*-**17d**) como material de partida permitió obtener los enantiómeros de **19c** (con **3a** como reactivo) y de **20c** (con **4a** como reactivo) (Esquema 122).



**Esquema 122.** Síntesis estereocomplementaria de los cuatro posibles diastereómeros de los triptofoles **19c** / **20c**

De esta forma, tal y como se ha ejemplificado para este caso concreto, el procedimiento permite la síntesis de los cuatro posibles diastereómeros ópticamente puros de los triptofoles finales de manera estereocomplementaria.

### 3.2.2. Acoplamiento entre el diol **17d** y diferentes ácidos alquénilborónicos y alquéniltrifluoroboratos potásicos

Seguidamente, con el objetivo de evaluar el alcance y las limitaciones del método, se procedió a estudiar la reacción empleando otros ácidos alquénilborónicos y alquéniltrifluoroboratos potásicos (Tabla 6). Para ello, se seleccionó el diol que mejores resultados había aportado (**17d**) y se le hizo reaccionar con diferentes ácidos alquénilborónicos **3** u organotrifluoroboratos potásicos **4** utilizando las condiciones previamente optimizadas (Tabla 5, entradas 4, 13 y 15).

**Tabla 6.** Acoplamiento cruzado entre el diol **17d** y los ácidos alquénilborónicos **3** o alquéniltrifluoroboratos potásicos **4**.

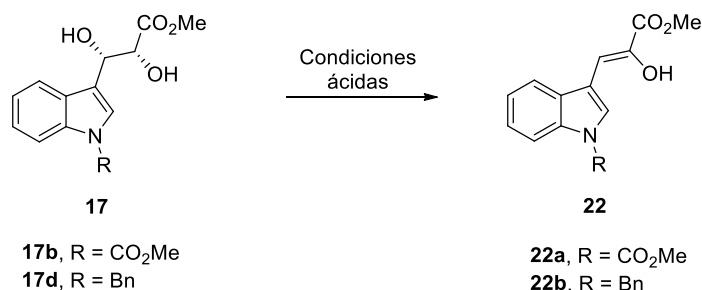
$\text{17d} \xrightarrow[\text{activante}]{\text{R-[B]}} \text{19} + \text{20}$   
**3**, [B] = B(OH)<sub>2</sub>  
**4**, [B] = BF<sub>3</sub>K

Entr.	R	3 / 4 (equiv.)	Activante (equiv.)	19/20 (ratio) <sup>a</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>
1		<b>3b</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19d/20d</b> (92:08)	77
		<b>4b</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup>	<b>19d/20d</b> (11:89)	73
2		<b>3d</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19e/20e</b> (90:10)	64
		<b>4d</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup>	<b>19e/20e</b> (16:84)	81
3		<b>3c</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19f/20f</b> (83:17)	No aislado
		<b>4c</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup>	<b>19f/20f</b> (40:60)	No aislado
4		<b>3k</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>22b</b>	-
		<b>4k</b> (1.5)	HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>19g/20g</b> (0:100)	52
5		<b>3g</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>22b</b>	-
6		<b>4m</b> (1.5)	HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>19h/20h</b> (40:60)	63

a) Determinado por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). b) Rendimiento combinado de los diastereómeros puros. c) TFAA (0.5 equiv.), t.a. 15 min. d) HB<sub>4</sub>F<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.5 equiv.), -10 °C, 15 min. e) Bu<sub>4</sub>NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> (0.3 equiv.), t.a. 24-48h.

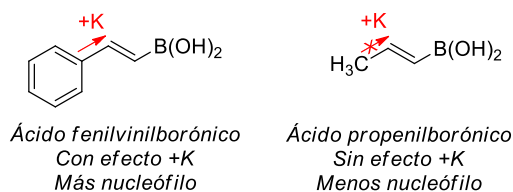


La presencia de grupos metilo y flúor en la posición 4 del anillo del grupo estirilo permitió obtener buenos resultados, conduciendo a la formación de los compuestos **19d/20d** y **19e/20e** respectivamente con buenos rendimientos y de manera diastereoselectiva (Tabla 6, entradas 1-2). Sin embargo, al emplear el ácido *trans*-2-(4-metoxifenil)vinilborónico (**3c**) así como el organotrifluoroborato potásico correspondiente (**4c**) los resultados fueron diferentes (Tabla 6, entrada 3). Si bien fue posible observar los productos de reacción **19f/20f** en el crudo de reacción, tanto el rendimiento global de ambos como la diastereoselectividad del proceso fueron bastante pobres. Además, no fue posible el aislamiento de dichos productos, descomponiéndose totalmente al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Por otra parte, la reacción fracasó al utilizar tanto el ácido (*E*)-1-propenilborónico (**3k**) como el ácido *trans*-3-fenil-1-propen-1-ilborónico (**3g**) (Tabla 6 entradas 4-5). En ambos casos, se obtuvo el compuesto **22b**, proveniente de la deshidratación del hidroxilo bencílico en las condiciones ácidas de reacción (Esquema 123).<sup>216</sup>



**Esquema 123.** Formación de los compuestos **22** por deshidratación de **17** en las condiciones ácidas de reacción

La formación de **22b** al utilizar ácidos alquilvinilborónicos en lugar de ácidos arilvinilborónicos es razonable. La nucleofilia del doble enlace de los ácidos alquenilborónicos puede verse afectada por los sustituyentes presentes en el mismo. De esta forma, la presencia de grupos arilo contiguos al doble enlace aportan cierta densidad electrónica por efecto mesomérico (+K). Como consecuencia, el doble enlace (y por lo tanto el ácido borónico) ve incrementada su nucleofilia, lo cual no ocurre cuando el sustituyente presente en la olefina consiste en un grupo alquilo (Figura 24).



**Figura 24.** Efecto mesomérico en ácidos arilvinil- y alquilvinilborónicos

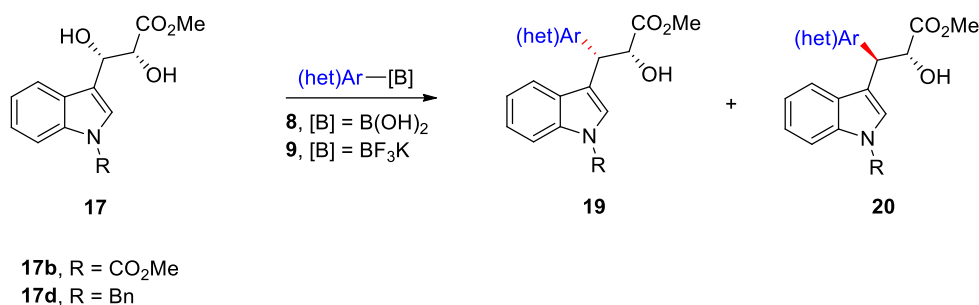
<sup>216</sup> (a) He, J.; Lion, U.; Sattler, I.; Gollmick, F. A.; Grabley, S.; Cai, J.; Meiners, M.; Schünke, H.; Schaumann, K.; Dechert, U.; Krohn, M. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1397-1399. (b) Bergman, J.; Lidgren, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4597-4600.

De modo que al emplear ácidos alquilverilborónicos, menos reactivos, el diol de partida deshidrata antes de poder llevar a cabo el acoplamiento cruzado, dando lugar a la formación preferente del compuesto **22**. Sin embargo, este problema se pudo solventar empleando alquveritrifluoroboratos potásicos, los cuales, tal y como se ha mencionado anteriormente en esta memoria,<sup>13</sup> son más nucleófilos que sus análogos ácidos borónicos. De esta forma, se tuvo acceso de manera exclusiva a **20g** por reacción con (*E*)-propenitrifluoroborato potásico (**4k**). También se observó acoplamiento cruzado al emplear 2-metil-1-propenitrifluoroborato potásico (**4m**) como nucleófilo, obteniendo una mezcla separable de **19h** y **20h** en igual proporción (Tabla 6, entrada 6).

### 3.2.3. Acoplamiento cruzado de los dioles **17** con ácidos (hetero)arilborónicos y (hetero)ariltri fluoroboratos potásicos

A la vista de los resultados obtenidos al introducir los fragmentos alquverilo mediante acoplamiento cruzado, se procedió evaluar la posible extensión del método al uso de ácidos (hetero)arilborónicos y (hetero)ariltri fluoroboratos potásicos (Tabla 7).

Así, se observó que también resultaba posible la introducción de restos heterocíclicos mediante acoplamientos cruzados de este tipo (Tabla 7). Al emplear ácido 2-benzofurilborónico (**8h**) se obtuvo el compuesto **19i** con buen rendimiento y diastereoselectividad. El empleo del correspondiente organotri fluoroborato potásico (**9h**) condujo a la obtención de **20i**, también con excelentes rendimientos y relaciones diastereoméricas. El reemplazamiento del anillo de benzofurano por indol, unido al cambio en la posición del anillo del átomo de boro (de la posición 2 a la posición 3) condujo a mejores resultados. En este caso, el empleo del ácido 1-(fenilsulfonil)-3-indoilborónico (**8i**) y del 1-(fenilsulfonil)-3-indoiltri fluoroborato potásico (**9i**) dio lugar a la formación exclusiva de los productos **19j** y **20j** respectivamente con elevada diastereoselectividad y buenos rendimientos. Por el contrario, mientras que el empleo del ácido benzotiofen-3-ilborónico (**8j**) supuso la formación de **19k** exclusivamente (Tabla 7, entradas 3-4), la diastereoselectividad no se mantuvo al intentar obtener el isómero **20k**, apareciendo mezclas de ambos productos al emplear el correspondiente organotri fluoroborato potásico **9j**. Por otro lado, cuando el átomo de boro se encontraba unido a la posición 2 del anillo de benzotiofeno, los resultados fueron diferentes: Al usar el ácido 1-benzotien-2-ilborónico (**8k**) se obtuvo el compuesto **19l** con una diastereoselectividad del 100%, sin embargo, el empleo de **9k** condujo a la aparición de mezclas equimoleculares de los compuestos **19k** y **20k**, donde el acoplamiento con el anillo de benzotiofeno se había producido por la posición 3. Tal y como se comentó en el capítulo anterior (Epígrafe 3.2.2), estos resultados son consecuentes con los resultados de los estudios realizados por Knochel y Mayr.<sup>150</sup>

**Tabla 7.** Acoplamiento cruzado entre los dioles **17** y ácidos (hetero)arilborónicos **9** o (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos **10**.


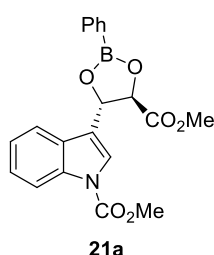
Entr.	17	Ar	8/ 9 (equiv.)	Activante (equiv.)	19/20 (ratio) <sup>a</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>17d</b>		<b>8h</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19i/20i</b> (93:07)	79
			<b>9h</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup>	<b>19i/20i</b> (04:96)	82
2	<b>17d</b>		<b>8i</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19j/20j</b> (100:0)	76
			<b>9i</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup>	<b>19j/20j</b> (0:100)	80
3	<b>17d</b>		<b>8j</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19k/20k</b> (100:0)	77
			<b>9j</b> (1.5)	HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> (1.5) <sup>b</sup>	<b>19k/20k</b> (50:50)	63
4	<b>17d</b>		<b>8k</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19l/20l</b> (100:0)	78
			<b>9k</b> (1.5)	HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> (1.5) <sup>b</sup>	<b>19k/20k</b> (43:57)	75
5	<b>17d</b>		<b>8l</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>19m/20m</b> (53:47)	68
			<b>9l</b> (1.5)	HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> (1.5) <sup>b</sup>	<b>19m/20m</b> (66:34)	76
6	<b>17d</b>		<b>8a</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>22b</b>	73
			<b>9a</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup> o HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>22b</b>	82
7	<b>17b</b>		<b>8a</b> (1.25)	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>21b/22a</b> (60:40)	-
			<b>9a</b> (1.5)	BuNH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (0.3) <sup>e</sup> o HB <sub>4</sub> F <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>22a</b>	71

a) Determinado por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). b) Rendimiento combinado de los diastereómeros puros. c) TFAA (0.5 equiv.), t.a. 15 min. d) HB<sub>4</sub>F<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.5 equiv.), -10 °C, 15 min. e) Bu<sub>4</sub>NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> (0.3 equiv.), t.a. 24-48h.

El mismo resultado se obtuvo al emplear ácido 3-furilborónico (**8l**) y el organotrifluoroborato potásico correspondiente (**9l**) (Tabla 7, entrada 5). Nuevamente, la funcionalización no se produjo en posición *ipso*, sino que fue la posición 2 del anillo

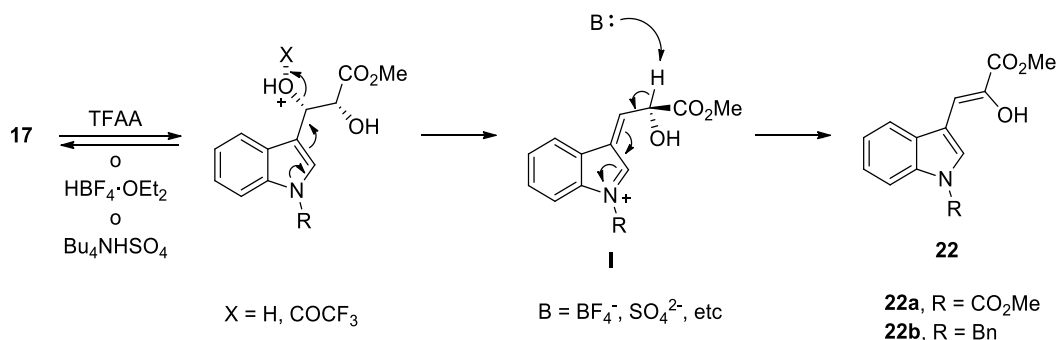
de furano la que sufrió el acoplamiento. En ambos casos, se obtuvo una mezcla de diastereómeros del producto protodesborilado (**19m** y **20m**) en proporciones similares.

Sin embargo, la introducción de restos arilo transcurrió de manera diferente (Tabla 7, entradas 6-7). Así, tanto al hacer reaccionar el diol **17d** con el ácido fenilborónico (**8a**) o con el feniltrifluoroborato potásico (**9a**), únicamente se observó la formación del producto de deshidratación **22b** (Tabla 7, entrada 6), como consecuencia de una menor nucleofilia de los ácidos arilborónicos en comparación con los ácidos alquenil- o heteroarilborónicos. No obstante, la reacción de **17b**, si bien dio lugar a la formación mayoritaria de **22a** cuando se utilizó feniltrifluoroborato potásico (Tabla 7, entrada 7), su reacción con ácido fenilborónico condujo adicionalmente a la formación del boronato cíclico **21b** (Figura 25), observándose únicamente **21b** y **22a** en el crudo de reacción.



**Figura 25.** Boronato **21b**

La formación de los productos **22** por deshidratación de los dioles **17** puede entenderse a través del curso de reacción que se muestra en el Esquema 124. En primer lugar, se produce la salida del hidroxilo bencílico facilitada por el anillo de indol y por la presencia de TFAA o de un ácido de Bronsted ( $\text{BuNH}_2\text{SO}_4$  o  $\text{HBF}_4$ ), presentes como activantes. Se origina de esta forma el intermediario **I**, el cual puede perder el protón en posición  $\alpha$  con respecto al grupo carbonilo con la consiguiente recuperación de la aromaticidad del anillo de indol, dando lugar a la formación de **22**.

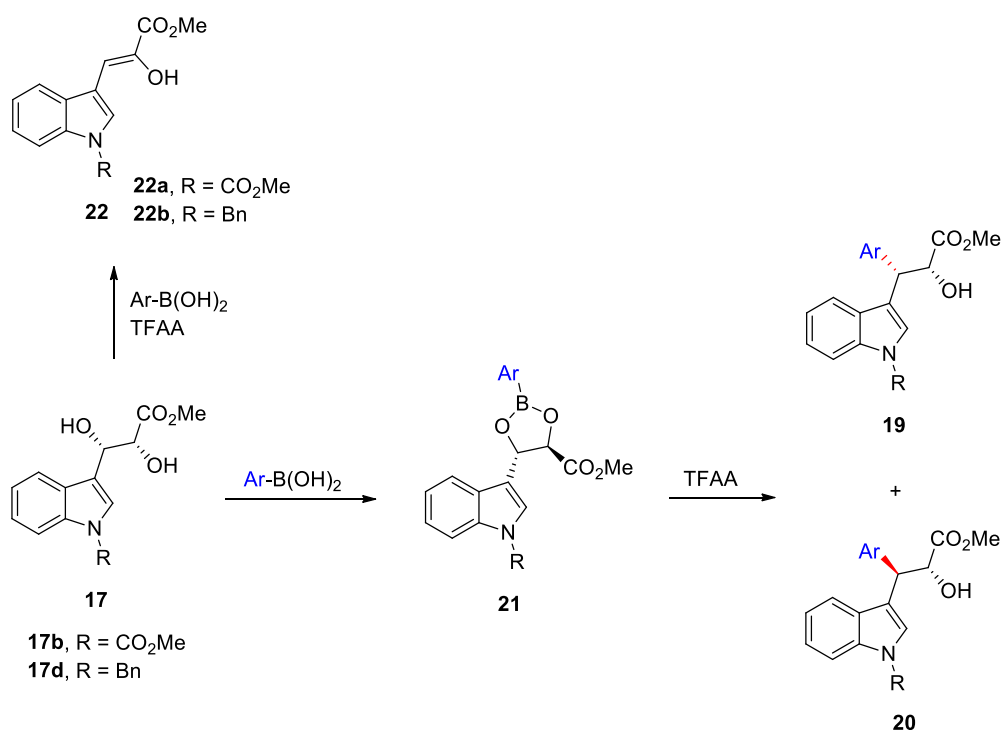


**Esquema 124.** Curso de reacción presente en la formación de **22**

La salida del grupo hidroxilo bencílico se encuentra tanto más favorecida cuanto mayor es la densidad electrónica del anillo de indol. De esta forma, la presencia de grupos electroaceptores ( $\text{CO}_2\text{Me}$ , **17b**) en el nitrógeno del indol tiende a retirar densidad

electrónica del anillo, y por tanto, dificulta la salida del grupo OH. Por el contrario, con el empleo de bencilo como grupo protector del indol (**17d**, no electroaceptor), la deshidratación se encuentra más favorecida. Ello justifica las observaciones experimentales descritas anteriormente sobre los cursos de reacción de **17d** y **17b** en sus reacciones con **8a** y **9a**.

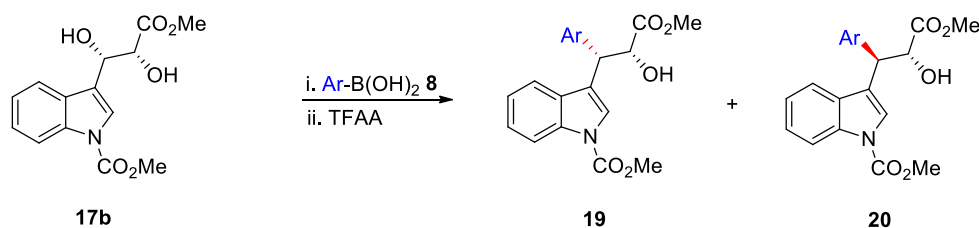
Por otra parte, se observó que una vez formado el boronato **21**, según avanzaba el tiempo de reacción, la cantidad de éste iba disminuyendo a la vez que la del producto de acoplamiento iba aumentando. En base a estas observaciones, se diseñó un nuevo protocolo alternativo en dos etapas para el acoplamiento cruzado entre dioles y ácidos arilborónicos, que consistió en la formación del correspondiente boronato (lo que impide la deshidratación) seguida de su transformación en el β-ariltriptofol final al adicionar TFAA (Esquema 125).



**Esquema 125.** Protocolo alternativo para el acoplamiento cruzado entre dioles **17** y ácidos arilborónicos **8**

Con el objetivo de estudiar posibles cambios en el rendimiento y en la diastereoselectividad en la formación de estos productos, se estudió la adición de HBF<sub>4</sub> y Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> en lugar de TFAA. Desafortunadamente, en estos casos se observó nuevamente la aparición del producto de deshidratación **22a**, probablemente como consecuencia de la hidrólisis del boronato cíclico en presencia de dichos ácidos de Bronsted.

Haciendo uso de este nuevo protocolo, se hizo reaccionar el diol **17b** con distintos ácidos fenilborónicos *para*-sustituídos. Los resultados se recogen en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Acoplamiento cruzado entre el diol **17b** y los ácidos arilborónicos **8**


Entrada	17	Ar	8 (equiv.) <sup>c</sup>	19/20 (ratio) <sup>a</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>
1	<b>17b</b>		<b>8b</b> (1.25)	<b>19n/20n</b> (66:34)	69
2	<b>17b</b>		<b>8c</b> (1.25)	<b>19ñ/20ñ</b> (86:14)	95
3	<b>17b</b>		<b>8d</b> (1.25)	<b>19p/20p</b> (100:0)	72
4	<b>17b</b>		<b>8e</b> (1.25)	<b>19o/20o</b> (100:0)	68

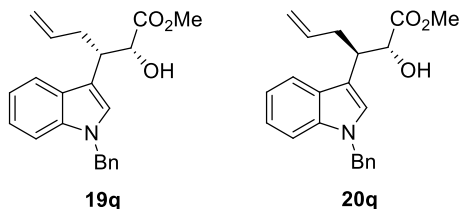
a) Determinado por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). b) Rendimiento combinado de los diastereómeros puros. c) **17** (1 equiv.), **8** (1.25 equiv.), 15 min, t.a. (2) TFAA (0.5 equiv.), t.a. 15 min.

La reacción tuvo lugar al emplear sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático del ácido borónico (Tabla 8, entradas 1-3), obteniéndose el producto de acoplamiento con buenos rendimientos. Bajo estas condiciones, se favoreció la formación del compuesto **19**, llegándose a obtener éste en algún caso de manera exclusiva (Tabla 8, entrada 3). La reacción también tuvo lugar en presencia de un grupo electroaceptor en el anillo aromático (Tabla 8, entrada 4). Este resultado resulta especialmente interesante, pues tal y como se ha mencionado al principio de este capítulo, si bien es posible llevar a cabo acoplamientos sobre alcoholes bencílicos mediante reacción de Friedel-Crafts, éstos se encuentran normalmente restringidos al empleo de compuestos aromáticos ricos en electrones.<sup>217</sup> Sin embargo, el uso de este nuevo protocolo impidió la síntesis diastereoselectiva de los compuestos **20**, que sólo pudieron ser aislados como subproductos de algunas de las reacciones anteriores.

Por último, se procedió a estudiar si la reacción era extensible al uso de otros organotrifluoroboratos potásicos. Lamentablemente, el empleo tanto de (ciclohexiletinil)trifluoroborato potásico (**11h**) como de (feniletinil)trifluoroborato potásico (**11f**) únicamente condujo a la formación del producto de deshidratación **22b**. Tampoco resultó de utilidad el empleo de benzoiltrifluoroborato potásico (**11g**), que de nuevo únicamente dio lugar a la formación de **22b**. Sin embargo, el empleo de

<sup>217</sup> Véase, por ejemplo: (a) Khodaei, M. M.; Nazari, E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5131-5135. (b) Zhang, C. Y.; Zhang, J. H.; Peng, Z. J.; Gao, X. Q.; *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 913-916. (c) Mertins, K.; Iovel, I.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 238-242.

aliltrifluoroborato potásico (**11d**) junto a  $\text{HBF}_4$  proporcionó el producto de acoplamiento con buen rendimiento (83%), si bien **19q** y **20q** fueron obtenidos como una mezcla equimolecular de diastereómeros que pudieron ser separados mediante cromatografía (Figura 26).



**Figura 26.** Compuestos **19q** y **20q**

### 3.3. ACOPLAMIENTO CRUZADO DE LOS DIOLES 23 CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Una vez evaluada la posibilidad de emplear diferentes tipos de ácidos borónicos en el acoplamiento, se procedió a modificar los dioles de partida, lo que permitiría obtener no sólo triptofoles funcionalizados, sino una amplia variedad de hidroxiésteres (Tabla 9).

Se comenzó utilizando una serie de dioles donde el grupo indol fue sustituido por otros anillos aromáticos ricos en electrones (Tabla 9, entradas 1-3). De esta forma, se llevó a cabo la introducción del fragmento estililo con buenos rendimientos empleando los dioles **23a-23c** como materiales de partida. Sin embargo, en los casos en los que se empleó *trans*-estiril trifluoroborato potásico (**4a**), la ausencia del grupo indol vino acompañada de una disminución considerable de la diastereoselectividad. En estos casos, se obtuvieron mezclas de los diastereómeros **24** y **25** que lamentablemente no fueron separables por cromatografía en columna.<sup>218</sup> La presencia de un grupo tiofeno en el diol de partida (**23d**) condujo a la formación del producto de acoplamiento con buenos rendimientos (Tabla 9, entrada 4). El empleo de *trans*-2-fenilviniltrifluoroborato potásico (**4a**) condujo al producto **25d** con una buena relación diastereomérica. Sin embargo, aunque **24d** fue obtenido de manera mayoritaria al emplear el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a**, su aislamiento no resultó posible.

Por último, se hizo reaccionar al diol **23b** con ácido 4-metoxifenilborónico (**8c**) a través del protocolo previamente diseñado para la introducción de grupos arilo (Tabla 9, entrada 5), dando lugar a la formación estereoselectiva del diarilmetano **24e**.

<sup>218</sup> La determinación de la posición relativa entre el resto fenilvinilo y el grupo OH en los compuestos **24** y **25** se detalla más adelante en el Epígrafe 3.4.2.

**Tabla 9.** Acoplamiento cruzado entre el los dioles **23** y ácidos borónicos u organotrifluoroboratos potásicos.

Ent.	Ar	R-[B]	Activante (equiv.)	24/25 (ratio) <sup>a</sup>	Rto (%) <sup>b</sup>
1		<b>3a</b> , Ph-CH=CH-B(OH) <sub>2</sub>	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>24a/25a</b> (91:09)	88
		<b>4a</b> , Ph-CH=CH-BF <sub>3</sub> K	HBF <sub>4</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>24a/25a</b> (25:75)	65
2		<b>3a</b> , Ph-CH=CH-B(OH) <sub>2</sub>	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>24b/25b</b> (100:0)	81
		<b>4a</b> , Ph-CH=CH-BF <sub>3</sub> K	HBF <sub>4</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>24b/25b</b> (25:75)	76
3		<b>3a</b> , Ph-CH=CH-B(OH) <sub>2</sub>	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>24c/25c</b> (80:20)	69
		<b>4a</b> , Ph-CH=CH-BF <sub>3</sub> K	HBF <sub>4</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>24c/25c</b> (31:69)	63
4		<b>3a</b> , Ph-CH=CH-B(OH) <sub>2</sub>	TFAA (0.5) <sup>c</sup>	<b>24d/25d</b> (70:30)	81
		<b>4a</b> , Ph-CH=CH-BF <sub>3</sub> K	HBF <sub>4</sub> (1.5) <sup>d</sup>	<b>24d/25d</b> (07:93)	77
5		<b>8c</b> , <i>p</i> OMe-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	TFAA (0.5) <sup>e</sup>	<b>24e/25e</b> (100:0)	61

a) Determinado por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). b) Rendimiento combinado de los diastereómeros puros. c) TFAA (0.5 equiv.), t.a. 15 min. d) HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.5 equiv.), -10 °C, 15 min. e) (1) **23** (1 equiv.), **3** o **9** (1.25 equiv.), 15 min, t.a. (2) TFAA (0.5 equiv.), t.a. 15 min.

### 3.4. DETERMINACIÓN DE LA ESTEROQUÍMICA DE LOS COMPUESTOS **19**, **20**, **24** Y **25**

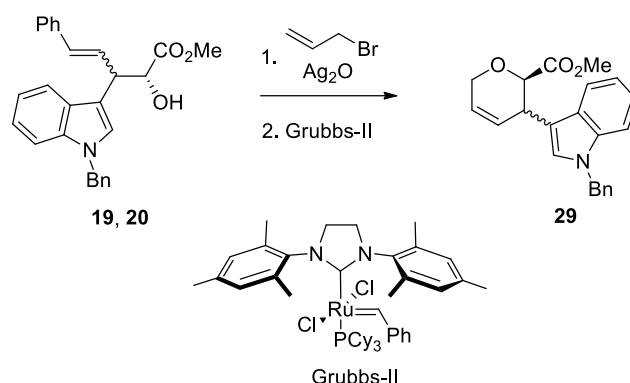
#### 3.4.1. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **19** y **20**

Para llevar a cabo la asignación estereoquímica de los compuestos **19** y **20** se procedió a realizar su transformación en los éteres cíclicos **29** (Esquema 126).<sup>219</sup> Para ello se

<sup>219</sup> Véase referencia 90 y adicionalmente: Burke, S. D.; Ng, R. A.; Morrison, J. A.; Alberti, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3160-3161.

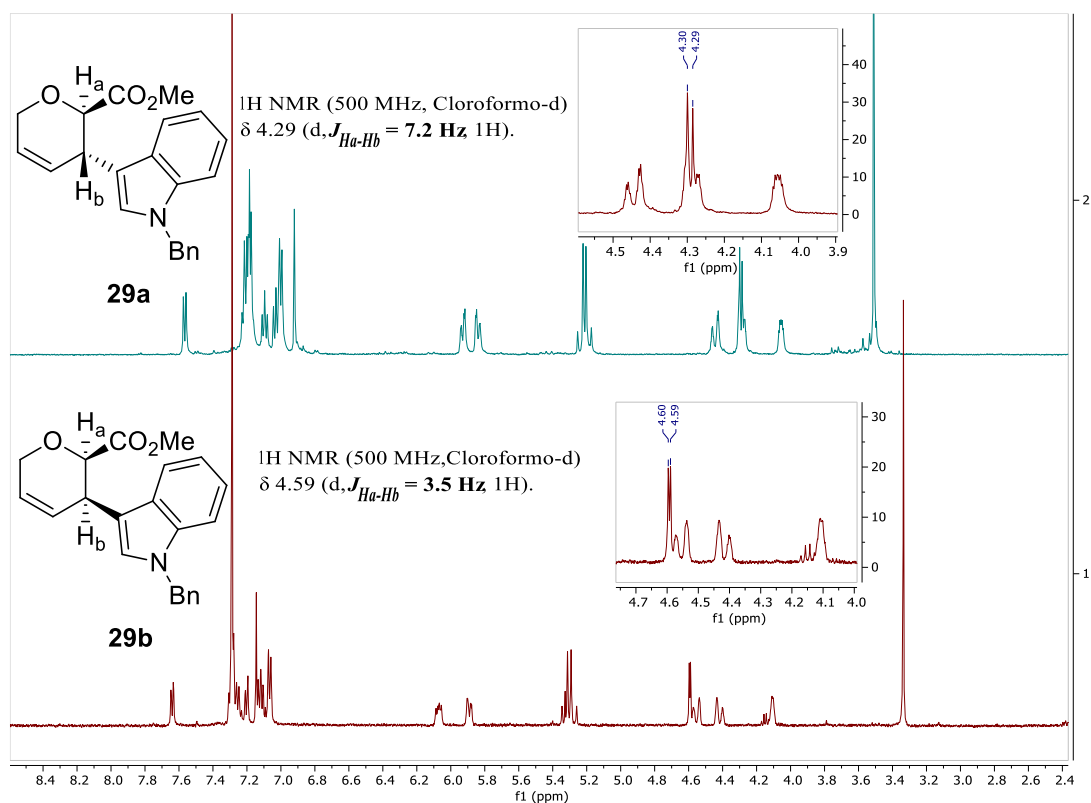


sometió a los compuestos **19c** y **20c** a un proceso de alilación del hidroxilo libre seguido de ciclación por metátesis (RCM) empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación.



**Esquema 126.** Transformación de los productos **19** y **20** en los éteres cíclicos **29**

La evaluación de las constantes de acoplamiento de los compuestos **29** mediante  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) permitió determinar la disposición relativa de los grupos indol y éster, la cual está directamente relacionada con la estereoquímica de los compuestos iniciales. De esta forma, se procedió a comparar los espectros de **29a** y **29b**, provenientes de llevar a cabo la secuencia alilación-metátesis sobre **19c** y **20c** respectivamente (Figura 27).



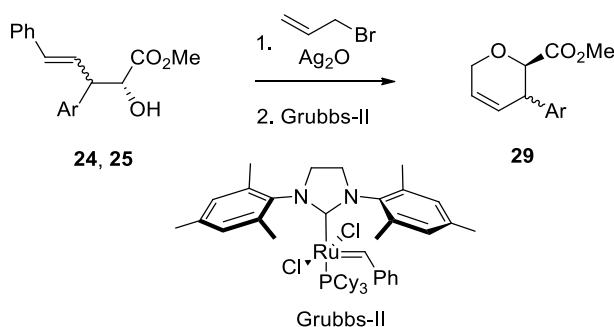
**Figura 27.** Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de los compuestos **29a** y **29b**

Para determinar la disposición de los grupos indol y éster se evaluó la señal  $H_a$ , la cual aparecía como un doblete a desplazamientos de 4.29 y 4.59 ppm para **29a** y **29b** respectivamente. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **29a** reveló una constante de acoplamiento  $J_{H_a-H_b} = 7.2$  Hz, mientras que para el compuesto **29b**, la constante de acoplamiento fue inferior ( $J_{H_a-H_b} = 3.5$  Hz). Estos valores indicaron que la disposición relativa de los núcleos  $H_a$  y  $H_b$  y, por lo tanto, de los grupos éster e indol era *trans* para el compuesto **29a** y *cis* para el compuesto **29b**, lo cual se correlaciona con una estereoquímica *sin* (en cuanto a la disposición de los grupos éster e indol) para el compuesto **19a** y *anti* para **20a**.

La asignación de la estereoquímica del resto de compuestos **19** y **20** se hizo por analogía, basándose en el desplazamiento químico de dos señales. Por un lado, la señal de  $^1\text{H}$ -RMN del metilo del grupo  $\text{CO}_2\text{Me}$ . Esta señal aparece como un singlete a desplazamientos químicos cercanos a 3.75 ppm en los compuestos **19** mientras que en los compuestos **20** la correspondiente señal suele aparecer ligeramente apantallada (3.55 ppm). Por otro lado, la señal de  $^{13}\text{C}$ -RMN correspondiente al C-3 del anillo de indol se encuentra en torno a 114 ppm en los compuestos **19** mientras que en los compuestos **20**, esta señal suele aparecer a 110 ppm.

### 3.4.2. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **24** y **25**

Para llevar a cabo la asignación estereoquímica de los compuestos **24** y **25** se procedió a realizar su transformación en los éteres cíclicos **29** (Esquema 127).<sup>220</sup> Para ello, se sometió a los compuestos **24a**, **24b** y **25d** a un proceso de alilación del hidroxilo libre seguido de ciclación por metátesis (RCM) empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación.

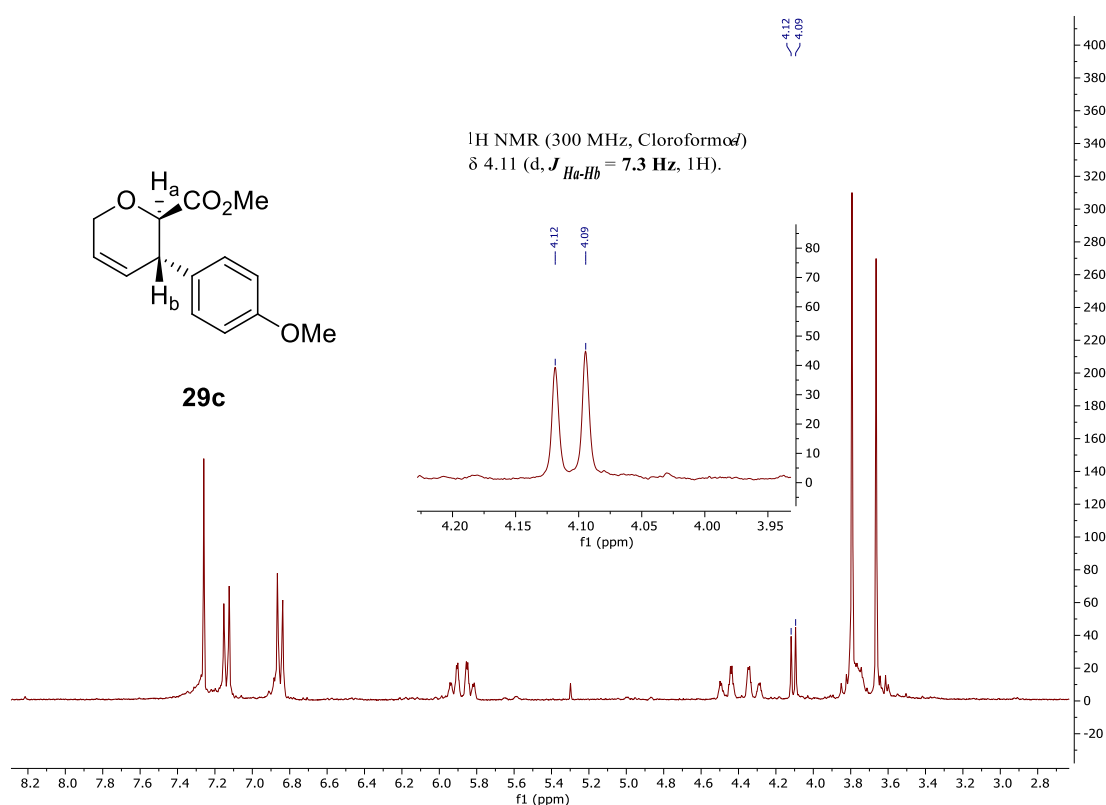


**Esquema 127.** Transformación de los productos **24** y **25** en los éteres cíclicos **29**

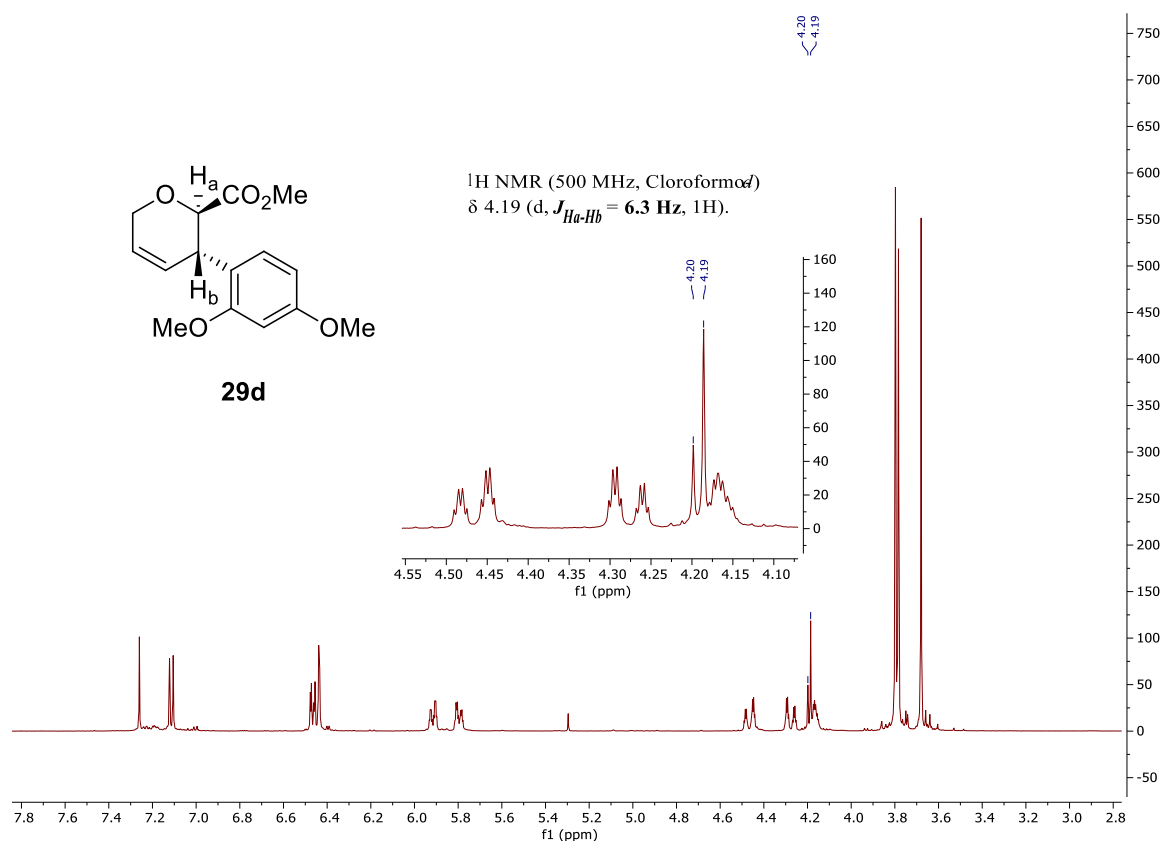
La evaluación de las constantes de acoplamiento de los compuestos **29** por  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) permitió determinar la disposición relativa de los grupos arilo y

<sup>220</sup> Véase referencia 90 y adicionalmente: Burke, S. D.; Ng, R. A.; Morrison, J. A.; Alberti, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3160-3161.

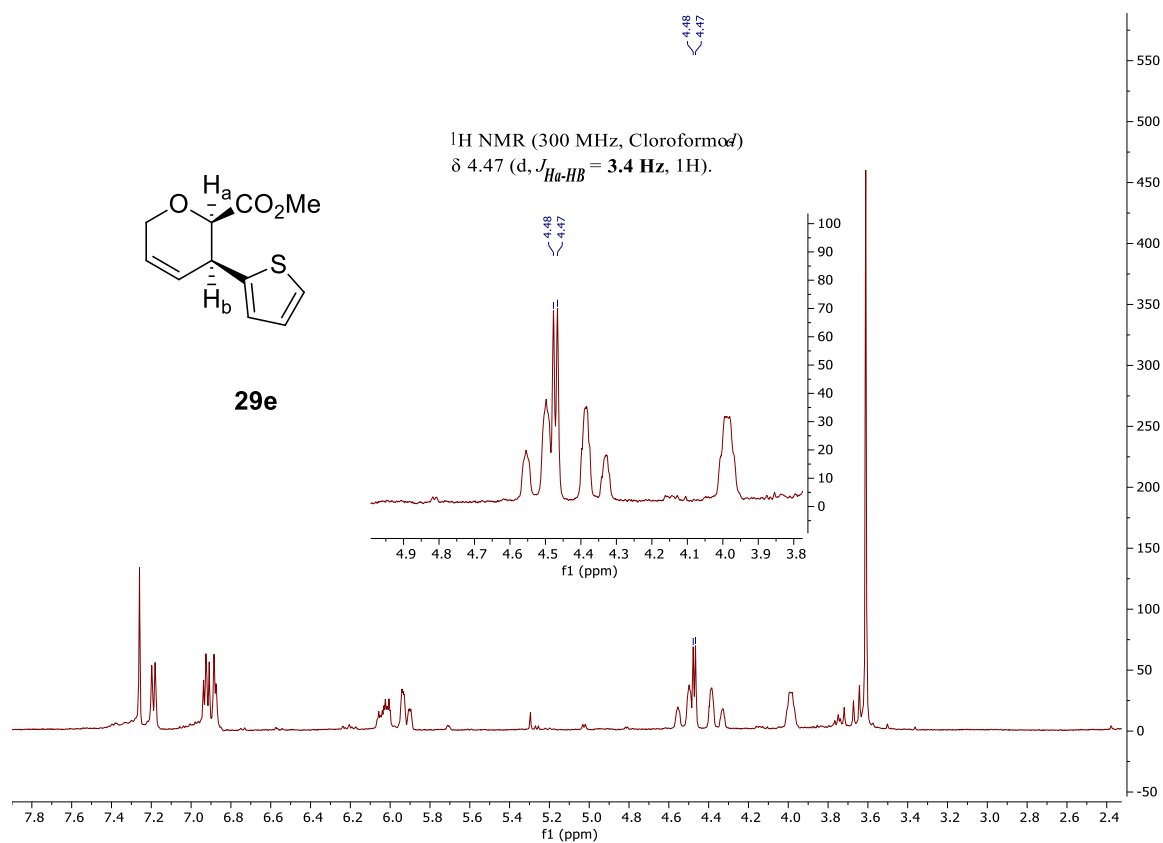
éster, la cual está directamente relacionada con la estereoquímica de los compuestos iniciales. De esta forma, se procedió a evaluar las constantes de acoplamiento de los compuestos **29c**, **29d** y **29e**, resultantes de llevar a cabo la secuencia alilación-metátesis sobre **24a**, **24b** y **25d** respectivamente. Los valores de  $J_{\text{Ha-Hb}}$  encontrados para **29c** y **29d** (7.3 y 6.3 Hz respectivamente) indicaron una disposición relativa *trans* de sus respectivos grupos arilo y éster (Figuras 28 y 29). Por el contrario, el compuesto **29e** presentaba un valor de constante de acoplamiento  $J_{\text{Ha-Hb}} = 3.4$  Hz, lo que confirmaba la presencia de los grupos arilo y éster en disposición relativa *cis* (Figura 30), lo cual se correlaciona con una estereoquímica *sin*, *sin* y *anti* (en cuanto a la disposición de los grupos arilo y éster) para los compuestos **24a**, **24b** y **25d** respectivamente.



**Figura 28.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del compuesto **29c**



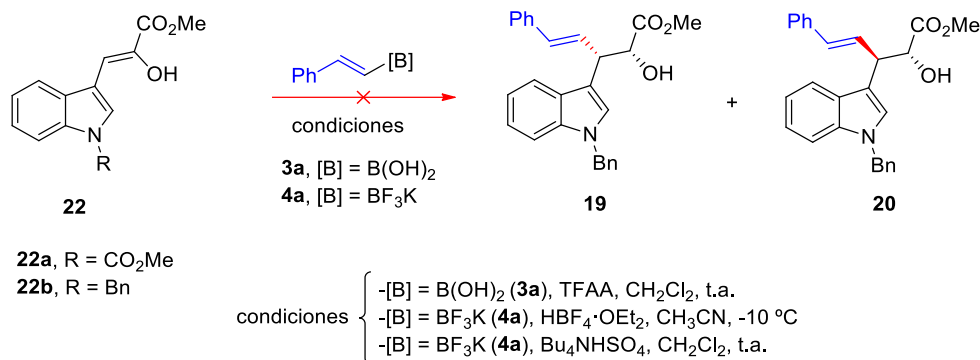
**Figura 29.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **29d**



**Figura 30.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del compuesto **29e**

### 3.5. CURSO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA FORMACIÓN DE LOS PRODUCTOS 19/20 Y 24/25

Con el objetivo de elucidar el posible curso de reacción para la formación de los compuestos **19**, **20**, **24** y **25** se realizaron algunos experimentos adicionales. En primer lugar, se evaluó la posibilidad de que los productos de deshidratación **22** estuvieran implicados en la formación de los productos de acoplamiento finales. Por tanto, se llevó a cabo la reacción empleando como materiales de partida los compuestos **22** en lugar de los dioles **17** (Esquema 128).



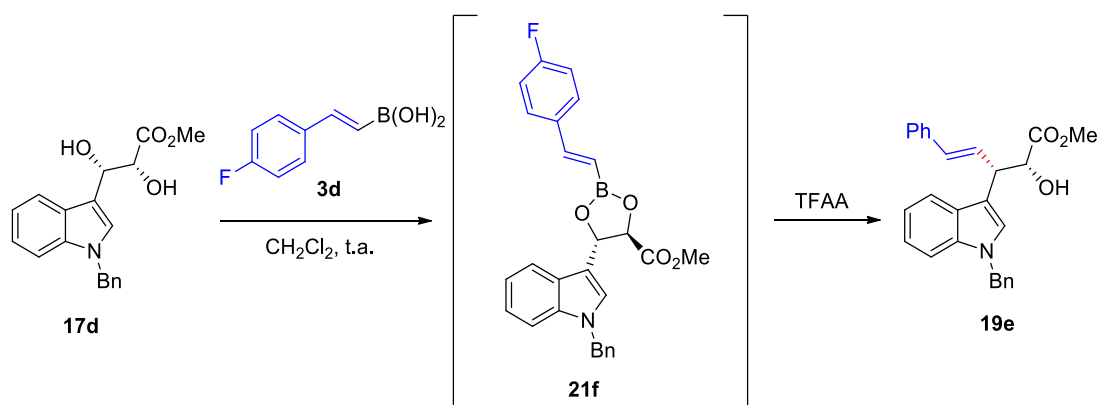
**Esquema 128.** Adición del fragmento estirilo sobre los productos **22**

Así, al someter a **22a** y a **22b** a reacción con el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (y TFAA) o con *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (y HBF<sub>4</sub> o Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>) únicamente se recuperaron los compuestos **22a** y **22b** inalterados. Esto indica que los productos de acoplamiento finales no se forman por adición conjugada del fragmento carbonado de los compuestos de boro sobre los compuestos **22**,<sup>221</sup> que se podrían haber formado previamente *in situ* por deshidratación de los dioles **17**.

En vista de los resultados obtenidos al emplear ácidos arilborónicos, donde la formación inicial de un éster borónico quedó confirmada, se procedió estudiar si la reacción al emplear ácidos alquenilborónicos transcurría de la misma manera. Concretamente, se utilizó el diol **17d** y el ácido *trans*-2-(4-fluorofenil)vinilborónico **3d** con el objetivo de observar la posible aparición del boronato intermedio **21f** previa a la formación del correspondiente producto de acoplamiento **19e** (Esquema 129).

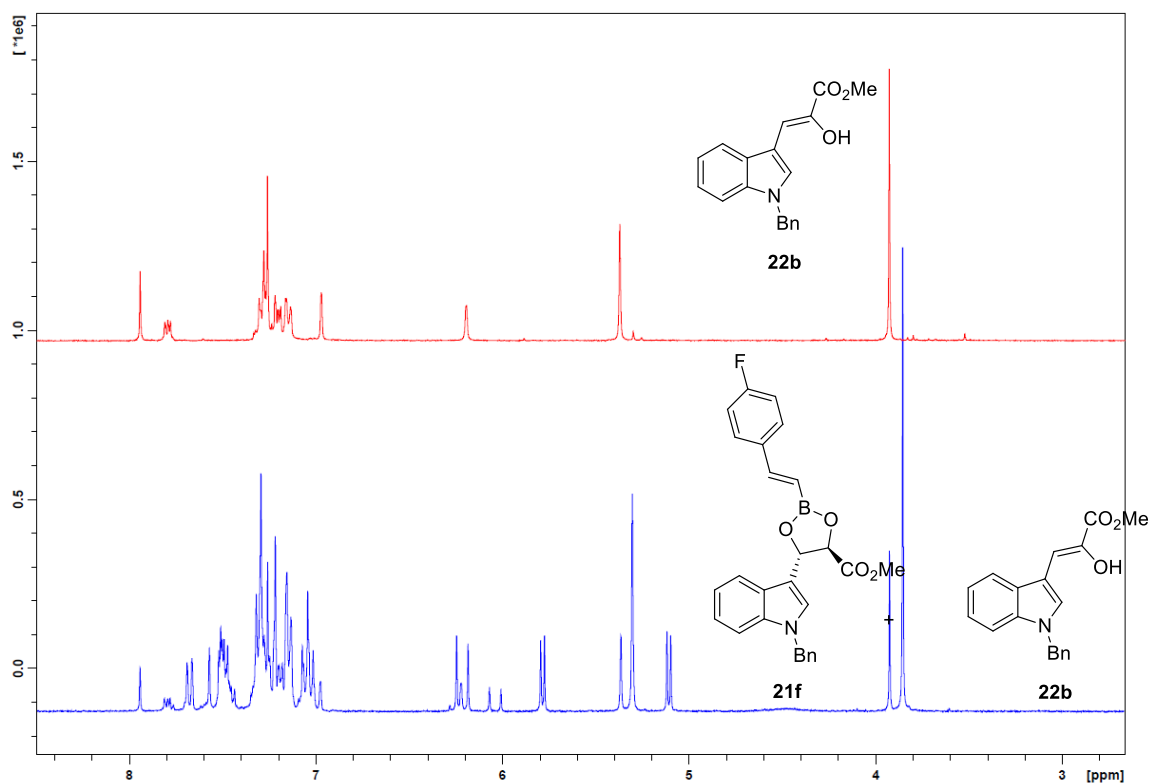
Para ello, se agitó una mezcla del diol **17d** y ácido *trans*-2-(4-fluorofenil)vinilborónico en CDCl<sub>3</sub> durante 15 minutos y se tomó una alícuota que se analizó por <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), observándose la formación del boronato **21f** junto a pequeñas cantidades de **22c** (Figura 31).

<sup>221</sup> Para adiciones conjugadas de ácidos borónicos sobre compuestos carbonílicos α,β-insaturados véase referencias 81b y 89 y adicionalmente: (a) Inokuma, T.; Takasu, K.; Sakaeda, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2425-2428. (b) Hara, S.; Shudoh, H.; Ishimura, S.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2403-2408.



**Esquema 129.** Formación de **19e** a través del boronato **21f**

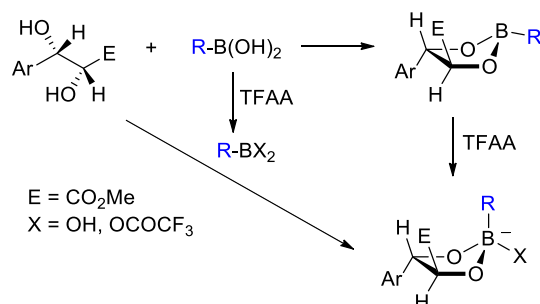
La formación del boronato quedó confirmada al observar las señales características de los dos CH directamente unidos a los átomos de oxígeno del boronato. Estas señales aparecieron como dos dobletes<sup>222</sup> (con constante de acoplamiento  $J = 6.1$  Hz) a 5.10 y 5.78 ppm. Se adicionó entonces TFAA y se agitó durante otros 15 minutos antes de analizar una nueva alícuota que reveló la desaparición de **21f** a la vez que mostraba la aparición de **19e**.



**Figura 31.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **22b** y de la mezcla de reacción antes de añadir TFAA

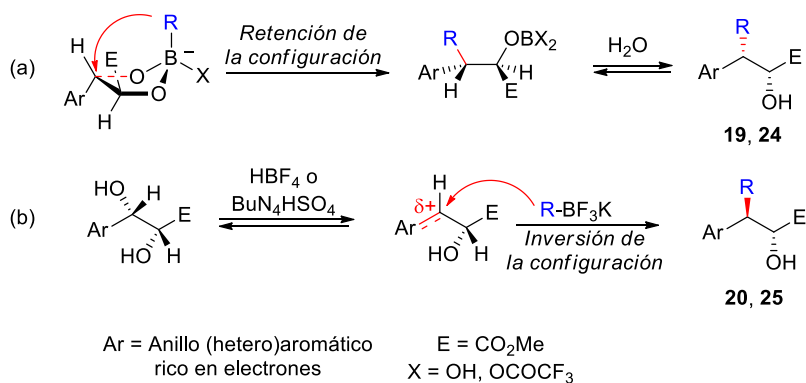
<sup>222</sup> Véase referencia 213 y adicionalmente: (a) Superchi, S.; Casarini, D.; Summa, C.; Rosini, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1685-1694.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, se estableció un posible curso de reacción a través del cual se pueden originar los productos de acoplamiento finales con la diastereoselectividad observada. La interacción entre el diol y el ácido borónico genera la aparición del boronato cíclico, tal y como se ha podido observar mediante RMN. Adicionalmente, la presencia de TFAA también puede transformar los ácidos borónicos en mono- o diacilboronatos, los cuales conducirían a la formación de boronatos cíclicos más reactivos, debido a la cuaternización que presenta el átomo de boro en dichas especies. De igual manera, esta cuaternización se puede producir directamente por interacción del boronato cíclico inicial con TFAA (Esquema 130).



**Esquema 130.** Formación del boronato cíclico activado

Asistido por el grupo (hetero)arilo rico en electrones, la formación de un carbocatión incipiente provocaría la puesta en marcha de un mecanismo tipo  $S_N1$ , que conduciría al producto de acoplamiento  $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$  con retención de la configuración en el carbono bencílico (compuestos **19** y **24**) (Esquema 131a).

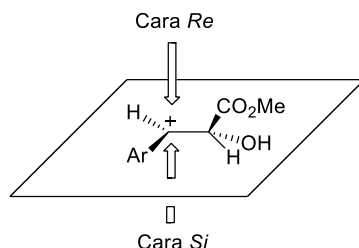


**Esquema 131.** Posible curso de reacción para la formación de **19**, **20**, **24** y **25**

Por otro lado, la presencia de un medio ácido ( $\text{HBF}_4$  o  $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$ ) podría dar lugar a la formación de un carbocatión bencílico intermedio (Esquema 131b).<sup>223</sup> Estudios realizados mediante RMN han puesto de manifiesto que la conformación de este tipo de

<sup>223</sup> Emer, E.; Sinisi, R.; Capdevila, M. G.; Petruzzello, D.; De Vincentiis, F.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647-666.

caciones está gobernada por la minimización de la tensión alílica-1,3.<sup>224, 225</sup> Dicha conformación sitúa el átomo de hidrógeno y el carbono aromático unidos al carbono trigonal plano del catión carbenio en el mismo plano que el carbono tetrahédrico contiguo y el átomo de hidrógeno unido a éste, quedando los dos sustituyentes restantes (CO<sub>2</sub>Me y OH) por encima y por debajo de dicho plano. El ataque nucleófilo encuentra menor impedimento estérico cuando se produce por el lado que ocupa el sustituyente menos voluminoso. De este modo, el ataque del organotrifluoroborato potásico por la cara *Re* explicaría la formación del diastereómero con inversión de la configuración original en el carbono bencílico (**20** y **25**) (Figura 32).



**Figura 32.** Caras *Re* y *Si* del carbocatión bencílico intermedio

### 3.6. APLICACIÓN SINTÉTICA DE LOS PRODUCTOS DE ACOPLAMIENTO. SÍNTESIS DE $\beta,\beta$ -DIARIL- $\alpha$ -AMINOÉSTERES

Además de su importancia farmacológica, los triptofoles también son esqueletos versátiles sobre los que se pueden llevar a cabo múltiples transformaciones químicas.<sup>226</sup> Concretamente, la posibilidad de obtener derivados de  $\beta,\beta$ -diaril- $\alpha$ -aminoácidos resulta interesante debido a la presencia de estas estructuras en diferentes productos naturales. Asimismo, son importantes en el ámbito de la Química Médica,<sup>200</sup> donde se puede encontrar este tipo de estructuras en compuestos con actividad contra el cáncer,<sup>227</sup> la diabetes<sup>228</sup> o el VIH.

<sup>224</sup> Acerca del modelo que Bach propone para la reacción de cationes bencílicos quirales, véase: (a) Wilcke, D.; Bach, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6498-6503. (b) Stadler, D.; Bach, T. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272-284. Véase, adicionalmente: (c) Bozell, J. J.; Miller, D.; Hames, B. R.; Loveless, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3084-3089.

<sup>225</sup> Los trifluoroboratos son suficientemente nucleófilos como para transferir su fragmento carbonado a centros electrófilos directamente sin necesidad de coordinación. Véase, por ejemplo: Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438-15439.

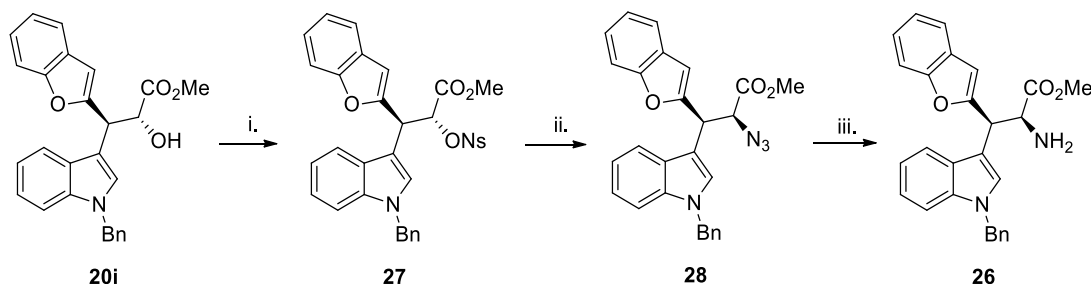
<sup>226</sup> Véase, por ejemplo: (a) Huang, K.; Sheng, G.; Lu, P.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4114-4147. (b) Liu, H.; Jiang, G.; Pan, X.; Wan, X.; Lai, Y.; Ma, D.; Xie, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1908-1911. (c) Han, L.; Liu, C.; Zhang, W.; Shi, X.-X.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1231-1233.

<sup>227</sup> Itoh, Y.; Ishikawa, M.; Kitaguchi, R.; Okuhira, K.; Maito, M.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4453-4457.

<sup>228</sup> (a) Kwiatkowska, A.; Sobolewski, D.; Prahl, A.; Borovickocá, L.; Slaninová, J.; Lammek, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2862-2867. (b) Patterson, D. E.; Powers, J. D.; LeBlanc, M.; Sharkey, T.; Boehler, E.; Irdam, E.; Osterhout, M. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 900-906.



Como ejemplo de aplicación sintética de los productos obtenidos mediante la metodología desarrollada en este capítulo, se ha llevado a cabo la transformación del producto de acoplamiento **20i** en el  $\beta,\beta$ -diaril- $\alpha$ -aminoéster **26** (Esquema 132).



**Esquema 132.** Síntesis del compuesto **26**. i) **20i** (1 equiv.), cloruro de nosilo (1 equiv.), Et<sub>3</sub>N (2 equiv.), 4-DMAP (0.1 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4°C, 12h, 82%. ii) NaN<sub>3</sub> (6 equiv.), DMF, 50 °C, 14h, 70%. iii) PPh<sub>3</sub> (1.2 equiv.), THF, 60 °C, 8h. Después H<sub>2</sub>O, 1h, t.a. 63%.

Así, mediante una secuencia de tres etapas de reacción se consiguió transformar **20i** en **26** con un rendimiento global del 36%. En primer lugar, se convirtió el grupo hidroxilo libre del compuesto **20i** en un buen grupo saliente por reacción con cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (NsCl). El compuesto resultante (**27**) fue tratado con exceso de NaN<sub>3</sub> a reflujo de DMF sustituyendo así el grupo nosiloxilo por azida. Esta azidación tuvo lugar con un mecanismo tipo S<sub>N</sub>2 originando la inversión de la configuración del carbono que sufrió el ataque.<sup>229</sup> Por último, el tratamiento del compuesto **28** con PPh<sub>3</sub> y posterior hidrólisis del iminofosforano intermedio resultante condujeron a la obtención del aminoéster **26** por reacción de Staudinger.<sup>230</sup>

#### 4. RESUMEN Y CONCLUSIONES

En este capítulo se ha estudiado la reacción de acoplamiento cruzado esterocontrolado C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) de dioles con ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metales de transición.

Se puede concluir que, a partir de un diol común, disponible en sus dos formas enantioméricamente puras mediante dihidroxilación de Sharpless, resulta posible obtener un diastereómero u otro de los dos posibles para cada enantiómero de manera estereocomplementaria, sin necesidad de utilizar grupos protectores: El empleo de TFAA permitió el acoplamiento de dioles bencílicos con ácidos alquenil- y (hetero)arilborónicos de manera estereoselectiva con retención de la configuración en el

<sup>229</sup> (a) Ravi, A.; Hassan, S. Z.; Vanikrishna, A. N.; Sureshan, K. M. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3971-3973. (b) Ito, M.; Koyakumar, K.-i.; Ohta, T.; Takaya, H. *Synthesis*, **1995**, 376-378.

<sup>230</sup> Para revisiones acerca de la reacción de Staudinger véase, por ejemplo: (a) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1356-1406. (b) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 437-472.

carbono reactivo, mientras que el uso de  $\text{HBF}_4$  y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  permitió el acoplamiento estereoselectivo con alquenil- y heteroariltrifluoroboratos potásicos con inversión de la configuración en el carbono reactivo.

Para el caso de ácidos arilborónicos, se ha diseñado un procedimiento en dos etapas (formación de un boronato cíclico y acoplamiento) que permite llevar a cabo la reacción de acoplamiento con retención de la configuración en el centro reactivo.

El estudio se llevó a cabo sobre diferentes dioles bencílicos libres, incluidos derivados de triptófoles. Los dioles fueron obtenidos en disposición *sin* de manera enantioméricamente pura por dihidroxilación de Sharpless del correspondiente alqueno. Por lo tanto, a través de un mismo diol *sin*, y mediante el empleo de distintos compuestos de boro y diferentes activadores, se pudo acceder a los cuatro diastereómeros posibles del producto mediante una perspectiva estereocomplementaria.

Por último, como prueba de concepto en lo que se refiere a la potencial aplicación de los compuestos obtenidos como materiales de partida en síntesis orgánica, se ha llevado a cabo la transformación de uno de los  $\alpha$ -hidroxiésteres resultantes del acoplamiento en un  $\alpha$ -aminoácido.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL

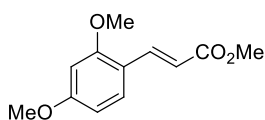
Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los organotrifluoroboratos potásicos cuya síntesis no se indica son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

### 5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

#### **Procedimiento general para la síntesis de los 3-aril-2-propenoatos de metilo 16.** *Reacción de Wittig*

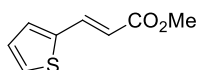
Se disolvió el correspondiente aldehído (1.0 equiv.) en tolueno (14 mL/mmol) y se adicionó (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (1.2 equiv.). La mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. Entonces se dejó enfriar a t.a. y se adicionó acetato de etilo y una disolución saturada de NaCl. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntaron y secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida dando lugar al crudo de reacción, el cual fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener los compuestos **16**.

### Síntesis de 16g



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (2.2 mmol) de 2,4-dimetoxibenzaldehído y 883 mg (2.6 mmol) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en 31 mL de tolueno se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 70:30), **16g** (381 mg, 90%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.35; Pf 85-87 °C; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.46-6.40 (m, 2H), 6.50 (dd,  $J = 2.0$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 51.4 (CH<sub>3</sub>-O), 55.4 (2CH<sub>3</sub>-O), 98.4 (CH), 105.2 (CH), 115.6 (C<sub>Ar</sub>), 116.5 (CH), 130.4 (CH), 140.2 (CH), 159.8 (O-C<sub>Ar</sub>), 162.7 (O-C<sub>Ar</sub>), 168.3 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> (222.24): Calculado C, 64.85; H, 6.35. Encontrado: C, 64.90, H, 6.42.

### Síntesis de 16i

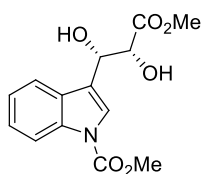


Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (2.7 mmol) de 2-tiofenocarboxaldehído y 1.1 g (3.2 mmol) de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo en 38 mL de tolueno se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **16i** (431 mg, 95%) como un sólido amarillo.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.68; Pf 45-47 °C; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79 (s, 3H), 6.24 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 51.6 (CH<sub>3</sub>-O), 116.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 130.9 (CH), 137.2 (CH), 139.5 (C<sub>Ar</sub>), 167.2 (C=O) ppm. **IR** ν 1701, 1635, 1205, 742 cm<sup>-1</sup>. **Análisis elemental** de C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S (168.21): Calculado C, 57.12; H, 4.79. Encontrado: C, 57.21, H, 4.83.

### Procedimiento general para la síntesis de los dioles 17 y 23. Dihidroxilación de Sharpless.

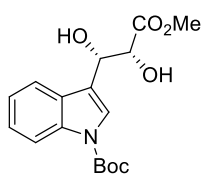
Una suspensión de AD-Mix-α o AD-Mix-β (1.5 g/mmol) en una mezcla de *tert*-butanol (5 mL/mmol) y agua (5 mL/mmol) se agitó a t.a. durante 20 minutos. Se adicionó entonces metanosulfonamida (2.0 equiv.) y se enfrió a 0 °C para seguidamente adicionar **16** (1.0 equiv.). La mezcla se agitó durante toda la noche dejando alcanzar t.a. Se adicionó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2 g/mmol) y se agitó a t.a. durante 1 hora. Se adicionó acetato de etilo y se extrajo, volviendo a extraer la fase acuosa con nuevo AcOEt dos veces más. Las fases orgánicas se juntaron y secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida dando lugar al crudo de reacción, el cual fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener los compuestos **17** o **23**.

### Síntesis de 17b



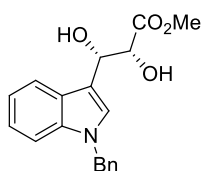
Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (0.77 mmol) de **16b**, 1.2 g de AD-Mix- $\alpha$  y 147 mg (1.5 mmol) de metanosulfonamida en 7.7 mL de <sup>t</sup>BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **17b** (127 mg, 56%) como un sólido blanco. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 1/1): 0.30; Pf 113-115 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.58 (bs, 1H), 3.26 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  53.2 (CH<sub>3</sub>-O), 54.0 (CH<sub>3</sub>-O), 68.4 (CH-OH), 73.4 (CH-OH), 115.4 (CH<sub>Ar</sub>), 119.4 (CH<sub>Ar</sub>), 120.7 (CH<sub>Ar</sub>), 123.2 (CH<sub>Ar</sub>), 123.6 (C<sub>Ar</sub>), 125.1 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>Ar</sub>), 151.4 (N-C=O), 173.3 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (293.27): Calculado C, 57.34; H, 5.16. Encontrado: C, 57.43, H, 5.23.

### Síntesis de 17c



Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (0.66 mmol) de **16c**, 1.0 g de AD-Mix- $\alpha$  y 126 mg (1.3 mmol) de metanosulfonamida en 6.0 mL de <sup>t</sup>BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **17c** (188 mg, 85%) como un aceite amarillo. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 1/1): 0.31; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.65 (s, 9H), 2.99 (bs, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.53 (bs, 1H), 5.30 (bs, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  28.2 (3CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>-O), 68.6 (CH-OH), 73.5 (CH-OH), 84.0 (C), 115.5 (CH<sub>Ar</sub>), 119.3 (CH<sub>Ar</sub>), 120.0 (CH<sub>Ar</sub>), 122.8 (CH<sub>Ar</sub>), 123.9 (C<sub>Ar</sub>), 124.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>Ar</sub>), 149.7 (N-C=O), 173.3 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> (335.35): Calculado C, 60.89; H, 6.31. Encontrado: C, 60.95, H, 6.20.

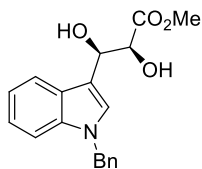
### Síntesis de 17d



Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (0.69 mmol) de **16d**, 1.0 g de AD-Mix- $\alpha$  y 131 mg (1.4 mmol) de metanosulfonamida en 6.9 mL de <sup>t</sup>BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **17d** (168 mg, 75%) como un sólido blanco. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 1/1): 0.39; Pf 110-112 °C; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>)  $\delta$  3.64 (s, 3H), 4.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.01-7.38 (m, 8H), 7.44 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>)  $\delta$  50.3 (CH<sub>2</sub>), 52.2 (CH<sub>3</sub>-O), 69.9 (CH-OH), 76.0 (CH-OH), 110.8 (CH<sub>Ar</sub>), 116.2 (C<sub>Ar</sub>), 119.9 (CH<sub>Ar</sub>), 120.5 (CH<sub>Ar</sub>), 122.3 (CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 139.3 (C<sub>Ar</sub>), 173.8 (C=O) ppm.

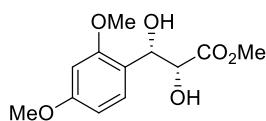
**Análisis elemental** de  $C_{19}H_{19}NO_4$  (325.36): Calculado C, 70.14; H, 5.89. Encontrado: C, 70.01, H, 5.83.

### Síntesis de *ent*-17d



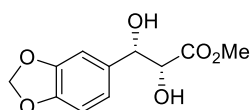
Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (0.69 mmol) de **16d**, 1.0 g de AD-Mix- $\beta$  y 131 mg (1.4 mmol) de metanosulfonamida en 6.9 mL de  $t$ BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **ent**-17d (157 mg, 70%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.39; Pf 110-112 °C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  3.64 (s, 3H), 4.28 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.01-7.38 (m, 8H), 7.44 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  50.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 69.9 ( $\text{CH-OH}$ ), 76.0 ( $\text{CH-OH}$ ), 110.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 119.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 139.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 173.8 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{19}H_{19}NO_4$  (325.36): Calculado C, 70.14; H, 5.89. Encontrado: C, 70.01, H, 5.83.

### Síntesis de 23b



Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (0.90 mmol) de **16g**, 1.3 g de AD-Mix- $\alpha$  y 191 mg (1.8 mmol) de metanosulfonamida en 9.0 mL de  $t$ BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **23b** (184 mg, 80%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.23; Pf 84-86 °C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.05 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 3.17 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H), 3.80 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.41 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 5.22 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.44 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  52.6 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $2\text{CH}_3\text{-O}$ ), 70.3 ( $\text{CH-OH}$ ), 73.7 ( $\text{CH-OH}$ ), 98.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 104.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.4(C), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 157.2 ( $\text{O-C}_{\text{Ar}}$ ), 160.5 ( $\text{O-C}_{\text{Ar}}$ ), 173.5 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{12}H_{16}O_6$  (256.25): Calculado C, 56.24; H, 6.29. Encontrado: C, 56.15, H, 6.35.

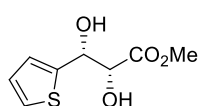
### Síntesis de 23c



Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (1.0 mmol) de **16h**, 1.5 g de AD-Mix- $\alpha$  y 185 mg (2.0 mmol) de metanosulfonamida en 10 mL de  $t$ BuOH:H<sub>2</sub>O (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **23c** (166 mg, 69%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.10; Pf 148-150 °C;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  3.58 (s, 3H), 4.08 (dd,  $J$  = 7.4 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 4.74 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.31

(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.45 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 6.92 (s, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  51.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.8 ( $\text{CH-OH}$ ), 75.6 ( $\text{CH-OH}$ ), 100.7 ( $\text{O-CH}_2\text{-O}$ ), 107.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 107.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.1 ( $\text{O-C}_{\text{Ar}}$ ), 146.8 ( $\text{O-C}_{\text{Ar}}$ ), 172.6 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_6$  (240.21): Calculado C, 55.00; H, 5.04. Encontrado: C, 55.11, H, 5.12.

### Síntesis de 23d

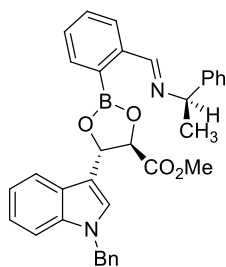


Siguiendo el procedimiento general, empleando 200 mg (1.2 mmol) de **16h**, 1.8 g de AD-Mix- $\alpha$  y 226 mg (2.4 mmol) de metanosulfonamida en 12 mL de  $^t\text{BuOH:H}_2\text{O}$  (1:1) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 60:40), **23d** (143 mg, 59%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.30; Pf 64-66 °C;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (s, 3H), 4.43 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  53.2 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 71.0 ( $\text{CH-OH}$ ), 74.4 ( $\text{CH-OH}$ ), 125.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 143.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 172.8 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$  (202.23): Calculado C, 47.51; H, 4.98. Encontrado: C, 47.43, H, 4.89.

## 5.2. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 18a Y 18b

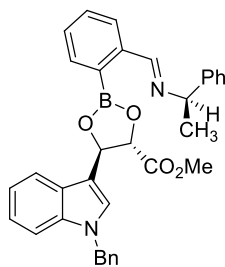
Se disolvieron el diol **17** (1.0 equiv.), el ácido 2-formilfenilborónico (1.0 equiv.) y (*R*)-(+)-1-feniletilamina (1.0 equiv.) en  $\text{CDCl}_3$ . Se añadieron tamices moleculares (4Å) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Entonces se tomó una alícuota y se analizó por  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz).

### Síntesis de 18a



Siguiendo el procedimiento general, por reacción de 18.0 mg de **17d** (0.06 mmol) con 8.3 mg de ácido 2-formilfenilborónico (0.06 mmol) y 7  $\mu\text{L}$  de (*R*)-(+)-1-feniletilamina (0.06 mmol) en 1.0 mL de  $\text{CDCl}_3$  se obtuvo una disolución del compuesto **18a**.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.43-5.50 (m, 1H), 5.73 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.09-7.47 (m, 17H), 7.74 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.94- 7.98 (m, 2H) ppm. No fue posible disponer de datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 18b



Siguiendo el procedimiento general, por reacción de 18.0 mg de **ent-17d** (0.06 mmol) con 8.3 mg de ácido 2-formilfenilborónico (0.06 mmol) y 7  $\mu$ L de (*R*)-(+)-1-feniletilamina (0.06 mmol) en 1.0 mL de  $\text{CDCl}_3$  se obtuvo una disolución del compuesto **18b**.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.90 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.46-5.56 (m, 1H), 7.09-7.51 (m, 17H), 7.73 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.16-8.35 (m, 2H) ppm. No fue posible disponer de datos de  $^{13}\text{C}$ -RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### 5.3. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 19, 20, 24 Y 25

#### Procedimiento general para la reacción de los dioles 17 y 23 con ácidos alquénil- y heteroarilborónicos activada por TFAA

**Procedimiento A.** Una mezcla del diol **17** o **23** (1.0 equiv.) y el ácido borónico (1.25 equiv.) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (6 mL/mmol) a t.a. y se adicionó TFAA (0.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Procedimiento general para la reacción de los dioles 17 y 23 con organotrifluoroboratos potásicos activada por $\text{HBF}_4$

**Procedimiento B.** Se adicionó el diol **17** o **23** (1.0 equiv.) sobre una disolución del organotrifluoroborato potásico (1.5 equiv.) en acetonitrilo anhidro (10 mL/mmol) a  $-10^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se adicionó  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (1.5 equiv.). Después de agitarse durante 15 minutos a  $-10^\circ\text{C}$ , se adicionó agua y  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lavó con agua y con una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ , secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida dando lugar a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

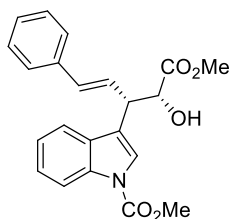
#### Procedimiento general para la reacción de los dioles 17 y 23 con organotrifluoroboratos potásicos activada por $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$

**Procedimiento C.** Una disolución del diol **17** o **23** (1.0 equiv.), el organotrifluoroborato potásico (1.5 equiv.) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.3 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (67 mL/mmol) se agitó a t.a. durante 24-48 horas. Una vez la reacción terminó (determinado por TLC), se concentró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

## Procedimiento general para la reacción de los dioles **17** y **22** con los ácidos arilborónicos **8** activada por TFAA

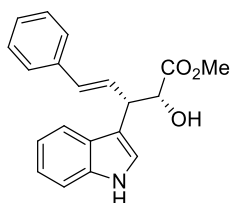
**Procedimiento D.** Una disolución del diol **17** o **23** (1.0 equiv.) y el ácido arilborónico **8** (1.25 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (6 mL/mmol) se agitó a t.a. durante 15 minutos. Una vez formado el compuesto **21** (monitorizado por TLC), se adicionó TFAA (0.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de **19a**



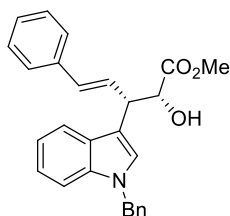
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7 µL (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvieron, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19a** y **20a** como una mezcla inseparable (11.6 mg, 34%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.53; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.00 (bs, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.24 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 6.44 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.17-7.65 (m, 7H), 7.73 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (379.41): Calculado C, 69.64; H, 5.58. Encontrado: C, 69.56, H, 5.52.

### Síntesis de **19b**



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17c**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7 µL (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **19b** como un aceite incoloro (15.0 mg, 50%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 1/1): 0.50; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.91 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.33 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.70 (bs, 1H), 6.46-6.59 (m, 2H), 7.10-7.40 (m, 9H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (bs, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.5 (CH-CH-OH), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 74.3 (CH-OH), 111.4 (CH), 115.0 (C), 119.1 (CH), 119.8 (CH), 122.4 (CH), 122.6 (CH), 126.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (C), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 132.8 (CH), 136.3 (C), 137.5 (C), 174.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> (321.37): Calculado C, 74.75; H, 5.96. Encontrado: C, 74.69, H, 5.88.

### Síntesis de **19c**

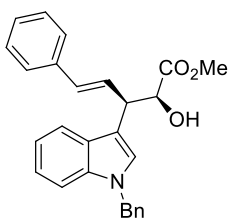


Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11



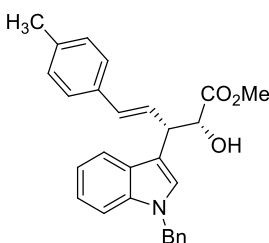
mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19c** como un aceite incoloro (28.6 mg, 77%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.65;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.92 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.33 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.68-4.73 (bs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.51 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 6H), 7.25-7.31 (m, 6H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.6 (CH-CH-OH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.4 (CH-OH), 110.0 (CH), 114.0 (C), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 (C), 126.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 (CH), 127.5 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 (CH), 136.7 (C), 137.2 (C), 137.7 (C), 174.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (411.49): Calculado C, 78.81; H, 6.12. Encontrado: C, 78.89, H, 6.06.

### Síntesis de *ent*-19c



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **ent-17d**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **ent-19c** como un aceite incoloro (29.6 mg, 80%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.65;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.92 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.33 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.68-4.73 (bs, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.51 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 6H), 7.25-7.31 (m, 6H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.6 (CH-CH-OH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.4 (CH-OH), 110.0 (CH), 114.0 (C), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 (C), 126.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 (CH), 127.5 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 (CH), 136.7 (C), 137.2 (C), 137.7 (C), 174.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (411.49): Calculado C, 78.81; H, 6.12. Encontrado: C, 78.89, H, 6.06.

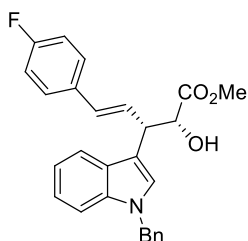
### Síntesis de 19d



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 17.8 mg de ácido *trans*-2-(4-metilfenil)vinilborónico **3b** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19d** como un aceite incoloro (27.1 mg, 71%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.50;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.33 (s, 3H), 2.91 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.33 (dd,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.46 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.09-7.30 (m, 13H), 7.70 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 44.6 (CH-CH-OH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.5 (CH-OH), 110.0 (CH),

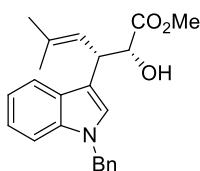
114.1 (C), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 125.9 (CH), 126.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (C), 126.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (C), 127.7 (CH), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 132.6 (CH), 134.5 (C), 136.7 (C), 137.4 (C), 137.7 (C), 174.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (425.52): Calculado C, 79.03; H, 6.40. Encontrado: C, 78.97, H, 6.29.

### Síntesis de 19e



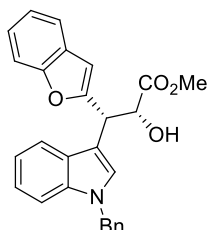
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 17.8 mg de ácido *trans*-2-(4-fluorfenil)vinilborónico **3d** (0.11 mmol) y 7 µL (0.05 mmol) de TFPA en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19e** como un aceite incoloro (22.2 mg, 58%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.45; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.92 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.31 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.42 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 6H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 44.5 (CH-CH-OH), 50.2 (CH<sub>2</sub>-N), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 74.4 (CH-OH), 110.0 (CH), 113.9 (C), 115.5 (*J*<sub>C-F</sub> = 21.6 Hz, 2CH<sub>Ar</sub>), 119.3 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (C), 127.7 (CH), 128.0 (*J*<sub>C-F</sub> = 8.0 Hz, 2CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.5 (CH), 133.4 (*J*<sub>C-F</sub> = 3.3 Hz, C), 136.7 (C), 137.7 (C), 162.3 (*J*<sub>C-F</sub> = 246.7 Hz, C-F), 174.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>3</sub> (429.48): Calculado C, 75.51; H, 5.63. Encontrado: C, 75.60, H, 6.71.

### Síntesis de 19h



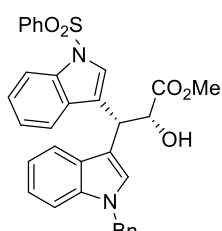
Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 22.7 mg de 2-metil-1-propeniltrifluoroborato potásico **4m** (0.14 mmol) y 20.3 µL de HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de CH<sub>3</sub>CN se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19h** como un aceite incoloro (8.2 mg, 25%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.52; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.38 (dd, *J* = 10.1, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 5.8, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.54 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.09-7.17 (m, 5H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.3 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 39.7 (CH-CH-OH), 50.2 (CH<sub>2</sub>-N), 52.5 (CH<sub>3</sub>-O), 74.3 (CH-OH), 110.0 (CH), 115.2 (C), 119.2 (CH), 119.3 (CH), 121.3 (CH), 122.0 (CH), 126.6 (CH), 129.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (C), 127.7 (CH), 129.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.6 (C), 136.7 (C), 137.8 (C), 174.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (363.45): Calculado C, 76.01; H, 6.93. Encontrado: C, 75.97, H, 6.89.

### Síntesis de 19i



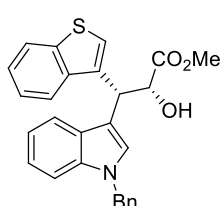
Seguendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 17.8 mg de ácido 2-benzofuranilborónico **8h** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19i** como un aceite incoloro (28.2 mg, 74%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.38;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.86 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.10-7.32 (m, 10H), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44-7.75 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.1 (CH-CH-OH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.9 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.3 (CH-OH), 105.6 (CH), 110.1 (CH), 111.1 (CH), 111.7 (C), 119.1 (CH), 119.7 (CH), 120.9 (CH), 122.2 (CH), 122.8 (CH), 123.9 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (C), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (C), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.5 (C), 137.6 (C), 155.0 (C), 156.3 (C), 173.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (425.48): Calculado C, 76.22; H, 5.45. Encontrado: C, 76.30, H, 5.50. Esta reacción fue escalada partiendo de 350 mg de **17d** obteniéndose **19i** con rendimiento similar (328 mg, 72%).

### Síntesis de 19j



Seguendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 32.9 mg de ácido 1-(fenilsulfonyl)-3-indolilborónico **8i** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **19j** como un aceite incoloro (38.6 mg, 76%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.25;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (bs, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.97 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.22-7.47 (m, 9H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  36.7 (CH-CH-OH), 50.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.2 (CH-OH), 110.1 (CH), 113.8 (C), 113.9 (CH), 118.9 (CH), 119.5 (CH), 120.1 (CH), 121.0 (C), 122.1 (CH), 123.3 (CH), 124.9 (CH), 125.5 (CH), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.3 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.9 (C), 133.7 (CH), 135.3 (C), 136.8 (C), 137.7 (C), 138.1 (C), 173.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$  (564.65): Calculado C, 70.19; H, 5.00. Encontrado: C, 70.10, H, 5.08.

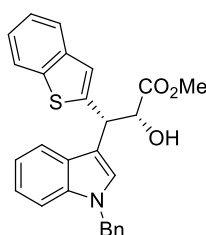
### Síntesis de 19k



Seguendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 19.6 mg de ácido benzo[*b*]tien-3-ilborónico **8j** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19k** como un aceite incoloro (30.6

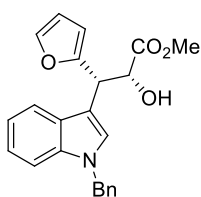
mg, 77%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.53;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.97 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.02 (bt,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.30 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.02-7.34 (m, 11H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  39.9 (CH-CH-OH), 50.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.2 (CH-OH), 110.1 (CH), 114.6 (C), 119.0 (CH), 119.5 (CH), 121.9 (CH), 122.2 (CH), 122.9 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (CH), 124.9 (CH), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (C), 127.6 ( $2\text{CH}$ ), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.5 (C), 136.7 (C), 137.7 (C), 138.8 (C), 140.3 (C), 173.9 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  (441.54): Calculado C, 73.44; H, 5.25. Encontrado: C, 73.50, H, 5.32.

### Síntesis de 19l



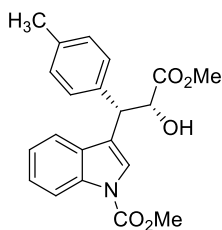
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 19.6 mg de ácido benzo[*b*]tien-2-ilborónico **8k** (0.11 mmol) y 7  $\mu\text{L}$  (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19l** como un aceite incoloro (31.0 mg, 78%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.64;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.11 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 5.18 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 7.02-7.30 (m, 11H), 7.50 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  42.5 (CH-CH-OH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 53.0 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.0 (CH-OH), 110.1 (CH), 114.5 (C), 119.0 (CH), 119.0 (CH), 122.2 (CH), 122.3 (CH), 123.0 (CH), 123.4 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 (C), 137.7 (C), 139.7 (C), 140.0 (C), 142.9 (C), 173.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  (441.54): Calculado C, 73.44; H, 5.25. Encontrado: C, 73.53, H, 5.18.

### Síntesis de 19m



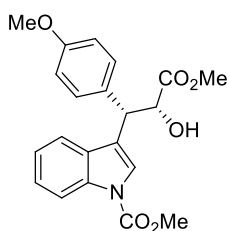
Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d**, 24.4 mg de 3-furaniltrifluoroborato potásico **8l** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu\text{L}$  de  $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19m** como un aceite incoloro (16.9 mg, 50%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.35;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.94 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.93 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.10-6.11 (m, 1H), 6.26-6.29 (m, 1H), 7.06-7.38 (m, 10H), 7.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.7 (CH-CH-OH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.5 (CH-OH), 108.4 (CH), 110.0 (CH), 110.4 (CH), 112.2 (C), 119.1 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 (C), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 (C), 137.7 (C), 142.1 (CH), 153.2 (C), 174.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (375.42): Calculado C, 73.58; H, 5.64. Encontrado: C, 73.50, H, 5.59.

### Síntesis de 19n



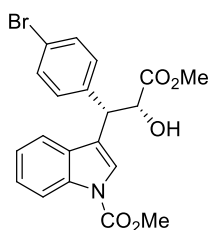
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 15.0 mg de ácido 4-metilfenilborónico **8b** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19n** como un aceite incoloro (15.2 mg, 46%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.44;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (s, 3H), 2.82 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.64 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 5H), 7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.28- 7.29 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 45.8 ( $\text{CH-CH-OH}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 53.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.8 ( $\text{CH-OH}$ ), 115.3 ( $\text{CH}$ ), 119.5 ( $\text{CH}$ ), 121.5 ( $\text{C}$ ), 122.9 ( $\text{CH}$ ), 123.7 ( $\text{CH}$ ), 124.8 ( $\text{CH}$ ), 129.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{C}$ ), 133.9 ( $\text{C}$ ), 135.6 ( $\text{C}$ ), 137.3 ( $\text{C}$ ), 151.6 ( $\text{N-C=O}$ ), 173.9 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (367.40): Calculado C, 68.65; H, 5.76. Encontrado: C, 68.74, H, 5.69.

### Síntesis de 19ñ



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 17.2 mg de ácido 4-metoxifenilborónico **8c** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **19ñ** como un aceite incoloro (28.2 mg, 82%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.50;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.82 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.92 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.12 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.3 ( $\text{CH-CH-OH}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 53.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.5 ( $\text{CH-OH}$ ), 114.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.3 ( $\text{CH}$ ), 119.5 ( $\text{CH}$ ), 121.6 ( $\text{C}$ ), 122.9 ( $\text{CH}$ ), 123.7 ( $\text{CH}$ ), 124.8 ( $\text{CH}$ ), 129.0 ( $\text{C}$ ), 130.1 ( $\text{C}$ ), 130.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}$ ), 151.6 ( $\text{N-C=O}$ ), 159.1 ( $\text{C-OMe}$ ), 173.9 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  (383.39): Calculado C, 65.79; H, 5.52. Encontrado: C, 65.71, H, 5.49.

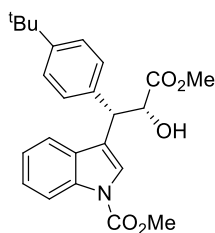
### Síntesis de 19o



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 22.0 mg de ácido 4-bromofenilborónico **8e** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19o** como un aceite incoloro (26.5 mg, 68%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.47;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.89 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.62-4.65 (bs, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 7.10-

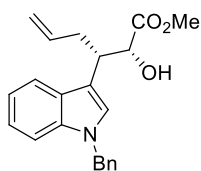
7.19 (m, 4H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.5 (CH-CH-OH), 53.0 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 53.9 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.1 (CH-OH), 115.4 (CH), 119.3 (CH), 120.9 (C-Br), 121.8 (C), 123.0 (CH), 123.9 (CH), 125.0 (CH), 129.8 (C), 131.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 (C), 136.3 (C), 151.6 (N-C=O), 173.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$  (432.26): Calculado C, 55.57; H, 4.20. Encontrado: C, 55.49, H, 4.28.

### Síntesis de 19p



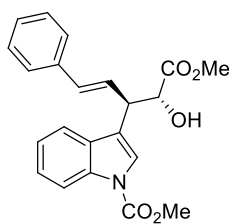
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 19.6 mg de ácido 4-*terc*-butilfenilborónico **8d** (0.11 mmol) y 7  $\mu\text{L}$  (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19p** como un aceite incoloro (22.8 mg, 72%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.49;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (s, 9H), 2.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.64 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.90- 4.92 (m, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  31.4 ( $3\text{CH}_3$ ), 34.6 (C-(Me) $_3$ ), 45.6 (CH-CH-OH), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 53.9 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.7 (CH-OH), 115.3 (CH), 119.5 (CH), 121.6 (C), 122.9 (CH), 123.7 (CH), 124.8 (CH), 125.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 (C), 133.8 (C), 135.6 (C), 150.4 (C), 151.7 (N-C=O), 173.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (409.47): Calculado C, 70.40; H, 6.65. Encontrado: C, 70.45, H, 6.57.

### Síntesis de 19q



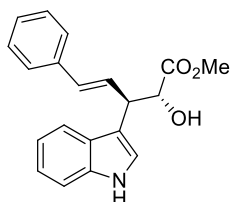
Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.3 mg (0.09 mmol) de **17d**, 20.7 mg de aliltrifluoroborato potásico **11d** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu\text{L}$  de  $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19q** como un aceite incoloro (13.2 mg, 42%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.24;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.56-2.63(m, 2H), 2.80 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.54-3.85 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.47 (dd,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 5.05 (dd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.71-5.80 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 3H), 7.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 (CH-CH-OH), 50.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 72.3 (CH-OH), 109.9 (CH), 114.6 (C), 116.6 (CH), 119.4 (CH + CH=CH $_2$ ), 122.0 (CH), 126.6 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 (CH), 128.1 (C), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.6 (C), 136.7 (CH), 137.7 (C), 174.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (349.42): Calculado C, 75.62; H, 6.63. Encontrado: C, 75.63, H, 6.73.

### Síntesis de 20a



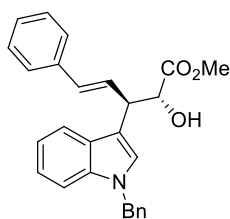
Siguiendo el procedimiento general B, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvieron, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **19a** y **20a** como una mezcla inseparable (10.1 mg, 30%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.50;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (bs, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.29 (dd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.66 (bs, 1H), 6.57-6.60 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.17-7.65 (m, 7H), 7.73 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (379.41): Calculado C, 69.64; H, 5.58. Encontrado: C, 69.58, H, 5.59.

### Síntesis de 20b



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17c**, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **20b** como un aceite incoloro (21.1 mg, 73%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.50;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.87 (bs, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.39 (bs, 1H), 4.67 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.62-6.64 (m, 2H), 7.17-7.65 (m, 9H), 7.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.13 (bs, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.4 (CH-CH-OH), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.2 (CH-OH), 111.4 (CH), 112.6 (C), 119.2 (CH), 119.7 (CH), 122.3 (CH), 122.0 (CH), 126.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.0 (C), 127.4 (CH), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 (CH), 131.3 (CH), 136.2 (C), 137.4 (C), 174.1 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (321.37): Calculado C, 74.75; H, 5.96. Encontrado: C, 74.67, H, 5.99.

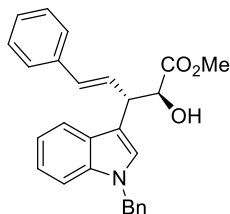
### Síntesis de 20c



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20c** como un aceite incoloro (32.3 mg, 87%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.63;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.37- 4.40 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.63-6.70 (m, 2H), 7.05-7.39 (m, 14H), 7.65-7.67 (m, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.6 (CH-CH-OH), 50.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.3 (CH-OH), 110.0 (CH), 111.7 (C), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH + C), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 (CH), 131.4 (CH), 136.6 (C), 137.4 (C), 137.6 (C), 174.0 (C=O)

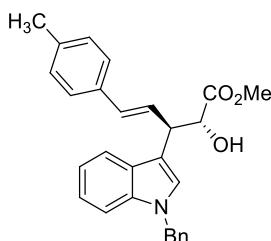
ppm. **Análisis elemental** de  $C_{27}H_{25}NO_3$  (411.49): Calculado C, 78.81; H, 6.12. Encontrado: C, 78.90, H, 6.07.

### Síntesis de *ent*-20c



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de *ent*-17d, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $HBF_4 \cdot OEt_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $CH_3CN$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), *ent*-20c como un aceite incoloro (31.1 mg, 84%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.63;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.37- 4.40 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.63-6.70 (m, 2H), 7.05-7.39 (m, 14H), 7.65-7.67 (m, 1H) ppm;  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  44.6 (CH-CH-OH), 50.2 ( $CH_2$ -N), 52.5 ( $CH_3$ -O), 74.3 CH-OH), 110.0 (CH), 111.7 (C), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.5 ( $2CH_{Ar}$ ), 126.8 ( $2CH_{Ar}$ ), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH + C), 128.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 128.9 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.5 (CH), 131.4 (CH), 136.6 (C), 137.4 (C), 137.6 (C), 174.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{27}H_{25}NO_3$  (411.49): Calculado C, 78.81; H, 6.12. Encontrado: C, 78.95, H, 6.17.

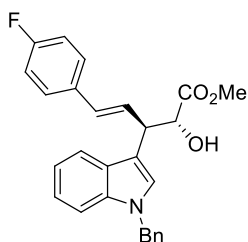
### Síntesis de 20d



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 31.4 mg de *trans*-2-(4-metilfenil)viniltrifluoroborato potásico **4b** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $HBF_4 \cdot OEt_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $CH_3CN$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20d** como un aceite incoloro (24.8 mg, 65%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.50;  $^1H$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.33 (s, 3H), 2.87 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.67 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.59-6.63 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 7H), 7.24-7.31 (m, 6H), 7.34-7.35 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}C$ -RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.3 ( $CH_3$ ), 44.6 (CH-CH-OH), 50.2 ( $CH_2$ -N), 52.5 ( $CH_3$ -O), 74.3 (CH-OH), 110.0 (CH), 111.8 (C), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.4 ( $2CH_{Ar}$ ), 126.8 ( $2CH_{Ar}$ ), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (C), 128.4 (CH), 128.9 ( $2CH_{Ar}$ ), 129.3 ( $2CH_{Ar}$ ), 131.3 (CH), 134.6 (C), 136.6 (C), 137.2 (C), 137.6 (C), 174.1 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{28}H_{27}NO_3$  (425.52): Calculado C, 79.03; H, 6.40. Encontrado: C, 78.95, H, 6.32.



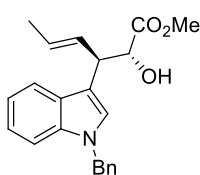
### Síntesis de 20e



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 31.9 mg de *trans*-2-(4-fluorfenil)viniltrifluoroborato potásico **4d** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20e** como un aceite incoloro (28.8 mg, 75%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.45;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

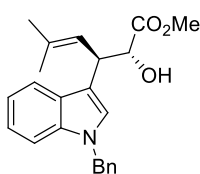
$\delta$  2.92 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.37 (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.56-6.60 (m, 2H), 6.97 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.24-7.34 (m, 7H), 7.65 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  44.4 (CH-CH-OH), 50.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.2 (CH-OH), 110.0 (CH), 111.6 (C), 115.5 ( $J_{\text{C-F}} = 21.5$  Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 122.1 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.1 (CH), 127.6 (C), 127.7 (CH), 128.0 ( $J_{\text{C-F}} = 8.0$  Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $J_{\text{C-F}} = 2.1$  Hz, CH), 130.2 (CH), 133.5 ( $J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz, C), 136.6 (C), 137.6 (C), 162.3 ( $J_{\text{C-F}} = 246.6$  Hz, C-F), 174.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$  (429.48): Calculado C, 75.51; H, 5.63. Encontrado: C, 75.60, H, 6.71.

### Síntesis de 20g



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 20.7 mg de *trans*-1-propeniltrifluoroborato potásico **4k** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20g** como un aceite incoloro (16.4 mg, 52%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.47;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.71 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.79 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.16 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.54 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.60 (dq,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.89 (ddq,  $J = 15.1$  Hz,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 7.14 (td,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 44.3 (CH-CH-OH), 50.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.5 (CH-OH), 109.9 (CH), 112.3 (C), 119.4 (CH), 119.5 (CH), 122.0 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (C), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.4 (CH), 136.6 (C), 137.7 (C), 174.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  (349.42): Calculado C, 75.62; H, 6.63. Encontrado: C, 75.70, H, 6.69.

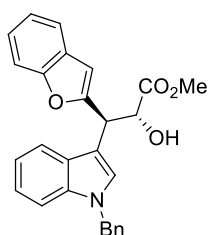
### Síntesis de 20h



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 22.7 mg de 2-metil-1-propeniltrifluoroborato potásico **4m** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20h** como un

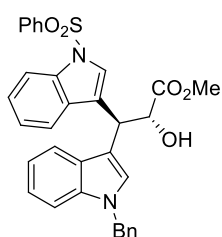
aceite incoloro (11.8 mg, 36%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.48;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.73 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.75 (bs, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.38 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.70 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.04-7.5 (m, 3H), 7.09 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 40.1 ( $\text{CH-CH-OH}$ ), 50.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.5 ( $\text{CH-OH}$ ), 109.9 ( $\text{CH}$ ), 113.2 ( $\text{C}$ ), 119.3 ( $\text{CH}$ ), 119.5 ( $\text{CH}$ ), 122.0 ( $\text{CH}$ ), 123.8 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{C}$ ), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 127.7 ( $\text{CH}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.6 ( $\text{C}$ ), 136.6 ( $\text{C}$ ), 137.7 ( $\text{C}$ ), 174.2 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (363.45): Calculado C, 76.01; H, 6.93. Encontrado: C, 75.97, H, 6.89.

### Síntesis de 20i



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 31.4 mg de benzofuran-2-trifluoroborato potásico **9h** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu\text{L}$  de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20i** como un aceite incoloro (35.3 mg, 92%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.38;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.04 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.07-5.08 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.06-7.31 (m, 11H), 7.45 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.0 ( $\text{CH-CH-OH}$ ), 50.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 72.5 ( $\text{CH-OH}$ ), 104.9 ( $\text{CH}$ ), 108.8 ( $\text{C}$ ), 110.0 ( $\text{CH}$ ), 111.1 ( $\text{CH}$ ), 119.4 ( $\text{CH}$ ), 119.7 ( $\text{CH}$ ), 120.8 ( $\text{CH}$ ), 122.2 ( $\text{CH}$ ), 122.7 ( $\text{CH}$ ), 123.8 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 127.9 ( $\text{C}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 128.8 ( $\text{C}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.4 ( $\text{C}$ ), 136.5 ( $\text{C}$ ), 155.0 ( $\text{C}$ ), 157.7 ( $\text{C}$ ), 173.6 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (425.48): Calculado C, 76.22; H, 5.45. Encontrado: C, 76.15, H, 5.37. Esta reacción fue escalada partiendo de 350 mg de **13d** obteniéndose **14i** con rendimiento similar (402 mg, 88%).

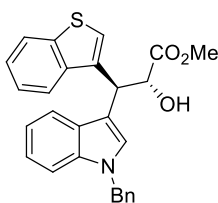
### Síntesis de 20j



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 50.5 mg de 1-(fenilsulfonil)-3-indoliltrifluoroborato potásico **9i** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu\text{L}$  de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **20j** como un aceite incoloro (40.7 mg, 80%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.25;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.95 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.91-7.14 (m, 6H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.7 ( $\text{CH-CH-OH}$ ), 50.0 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 72.9 ( $\text{CH-OH}$ ), 110.0 ( $\text{CH}$ ), 110.5 ( $\text{C}$ ), 114.0 ( $\text{CH}$ ), 119.2 ( $\text{CH}$ ), 119.5 ( $\text{CH}$ ), 120.0 ( $\text{CH}$ ), 122.0 ( $\text{CH}$ ), 123.3 ( $\text{CH}$ ), 123.8 ( $\text{C}$ ), 124.4 ( $\text{CH}$ ), 124.9 ( $\text{CH}$ ), 126.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{CH}$ ), 127.7 ( $\text{C}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),

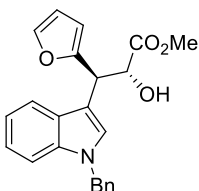
129.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (C), 133.7 (CH), 135.5 (C), 136.6 (C), 137.6 (C), 138.3 (C), 173.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (564.65): Calculado C, 70.19; H, 5.00. Encontrado: C, 70.10, H, 5.09.

### Síntesis de 20k



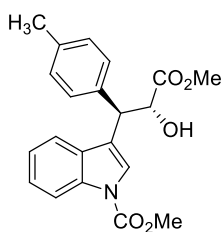
Seguendo el procedimiento general B, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 33.6 mg de benzo[*b*]tien-3-iltrifluoroborato potásico **9j** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de CH<sub>3</sub>CN se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20k** como un aceite incoloro (12.7 mg, 32%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.49; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.99 (bs, 1H), 3.66 (s, 3H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.29-5.31 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 2H), 7.06-7.34 (m, 9H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67, (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  40.2 (CH-CH-OH), 50.1 (CH<sub>2</sub>-N), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 72.9 (CH-OH), 110.1 (CH), 110.8 (C), 119.1 (CH), 119.6 (CH), 122.0 (CH), 122.1 (CH), 123.0 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 124.3 (CH), 126.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH), 127.9 (C), 128.5 (CH), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.2 (C), 136.6 (C), 137.6 (C), 138.6 (C), 140.4 (C), 174.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S (441.54): Calculado C, 73.44; H, 5.25. Encontrado: C, 73.50, H, 5.27.

### Síntesis de 20m



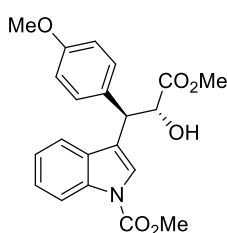
Seguendo el procedimiento general A, empleando 30.2 mg (0.09 mmol) de **17d**, 12.3 mg de ácido 3-furanilborónico **9l** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAC en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20m** como un aceite incoloro (12.2 mg, 36%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.38; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 4.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.98-5.01 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.18 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.29-6.31 (m, 1H), 7.04-7.32 (m, 9H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  40.6 (CH-CH-OH), 50.2 (CH<sub>2</sub>-N), 52.7 (CH<sub>3</sub>-O), 72.7 (CH-OH), 107.7 (CH), 109.4 (C), 110.0 (CH), 110.4 (CH), 119.4 (CH), 119.6 (CH), 122.1 (CH), 125.4 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (C), 128.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH), 129.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 137.6 (C), 138.2 (C), 141.9 (CH), 154.6 (C), 173.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (375.42): Calculado C, 73.58; H, 5.64. Encontrado: C, 73.45, H, 5.54.

### Síntesis de 20n



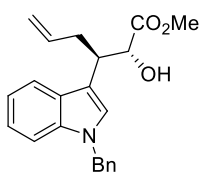
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 17.2 mg de ácido 4-metilfenilborónico **8b** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **20n** como un aceite incoloro (7.9 mg, 24%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.47;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.31 (s, 3H), 3.01 (bs, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.73 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.05-7.34 (m, 7H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H) ppm.

### Síntesis de 20ñ



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b**, 17.2 mg de ácido 4-metoxifenilborónico **8c** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **20ñ** como un aceite incoloro (4.5 mg, 13%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.47;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.00 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.71 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.79 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.0 (CH-CH-OH), 52.9 (CH<sub>3</sub>-O), 53.9 (CH<sub>3</sub>-O), 55.4 (CH<sub>3</sub>-O), 74.4 (CH-OH), 114.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 115.2 (CH), 119.2 (C), 119.5 (CH), 122.9 (CH), 123.9 (CH), 124.8 (CH), 129.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.4 (C), 132.0 (C), 135.6 (C), 151.6 (N-C=O), 158.8 (C-OMe), 170.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  (383.39): Calculado C, 65.79; H, 5.52. Encontrado: C, 65.83, H, 5.56.

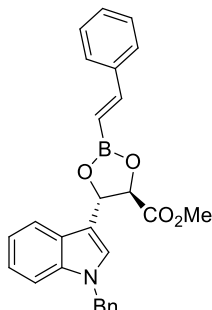
### Síntesis de 20q



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.3 mg (0.09 mmol) de **17d**, 20.7 mg de aliltrifluoroborato potásico **11d** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **20q** como un aceite incoloro (13.2 mg, 42%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.32;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-2.65 (m, 1H), 2.69-2.75 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.58 (td,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.26-5.33 (m, 2H), 5.80-5.88 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  37.2 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH-CH-OH), 50.1 (CH<sub>2</sub>-N), 52.4 (CH<sub>3</sub>-O), 72.2 (CH-OH), 109.9 (CH), 112.5 (C), 117.1 (CH), 119.3 (CH + CH=CH<sub>2</sub>), 121.2 (CH), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (C), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.5 (C), 136.7 (CH), 137.7 (C), 174.9

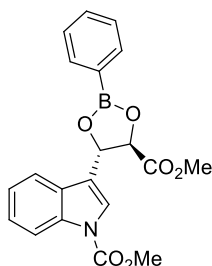
(C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{22}H_{23}NO_3$  (349.42): Calculado C, 75.62; H, 6.63. Encontrado: C, 75.68, H, 6.52.

### Síntesis de 21a



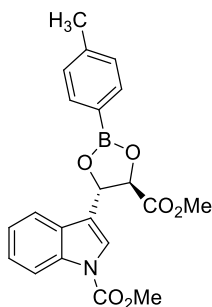
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d** y 16.3 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) en 0.5 mL de  $CDCl_3$  se obtuvo tras evaporación, **21a**, el cual resultó inestable al intentar su purificación.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.86 (s, 3H), 5.11 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.79 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 7.14-7.42 (m, 12H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H) ppm. No fue posible disponer de datos de  $^{13}C$ -RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 21b



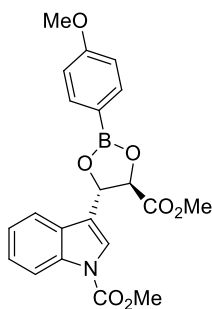
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17b** y 13.4 mg de ácido fenilborónico **8a** (0.11 mmol) en 0.5 mL de  $CDCl_3$  se obtuvo tras evaporación, **21b**, el cual resultó inestable al intentar su purificación.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.90 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.10 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 5.7$ , 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.37-7.69 (m, 7H), 7.94-7.97 (m, 2H) ppm. No fue posible disponer de datos de  $^{13}C$ -RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 21c



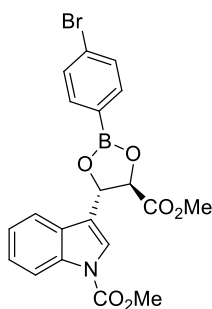
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b** y 15.0 mg de ácido 4-metilfenilborónico **8b** (0.11 mmol) en 0.5 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo tras evaporación, **21c**, el cual resultó inestable al intentar su purificación.  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.07 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H), 7.68 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) ppm. No fue posible disponer de datos de  $^{13}C$ -RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 21d



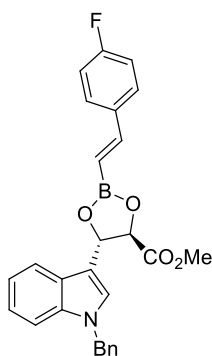
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b** y 17.2 mg de ácido 4-metoxifenilborónico **8c** (0.11 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo tras evaporación, **21d**, el cual resultó inestable al intentar su purificación. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) ppm. No fue posible disponer de datos de <sup>13</sup>C-RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 21e



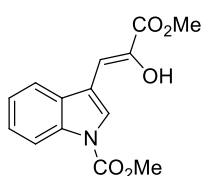
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.4 mg (0.09 mmol) de **17b** y 22.0 mg de ácido 4-bromofenilborónico **8e** (0.11 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo tras evaporación, **21e**, el cual resultó inestable al intentar su purificación. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.89 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.09 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) ppm. No fue posible disponer de datos de <sup>13</sup>C-RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 21f



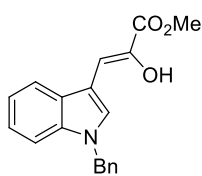
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 30.0 mg (0.09 mmol) de **17d** y 18.3 mg de ácido 2-(4-fluorfenil)vinilborónico **3d** (0.11 mmol) en 0.5 mL de CDCl<sub>3</sub> se obtuvo tras evaporación, **21f**, el cual resultó inestable al intentar su purificación. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.85 (s, 3H), 5.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.32 (m, 9H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm. No fue posible disponer de datos de <sup>13</sup>C-RMN ni de análisis elemental debido a que el compuesto no pudo ser aislado, descomponiéndose al intentar su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 22a



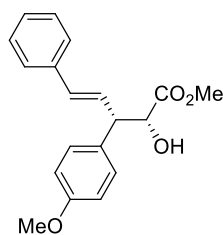
Siguiendo los procedimientos A, B C y D, el compuesto **22a** se obtuvo como subproducto en algunos experimentos (5-50%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.29- 7.41 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.3 (CH<sub>3</sub>-O), 54.1 (CH<sub>3</sub>-O), 101.6 (CH), 114.9 (C), 115.4 (CH), 118.8 (CH), 123.4 (CH), 125.2 (CH), 127.3 (C), 129.6 (C), 135.2 (CH), 139.4 (C), 151.5 (N-C=O), 166.1 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (275.26): Calculado C, 61.09; H, 4.76. Encontrado: C, 61.17, H, 4.70.

### Síntesis de 22b



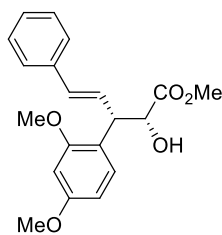
Siguiendo los procedimientos A, B C y D, el compuesto **22b** se obtuvo como subproducto en algunos experimentos (5-50%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.19 (bs, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.14-7.30 (m, 8H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.94 (s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 50.7 (CH<sub>2</sub>-N), 53.0 (CH<sub>3</sub>-O), 104.3 (CH), 109.9 (C), 110.2 (CH), 118.9 (CH), 120.5 (CH), 122.6 (CH), 126.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH), 129.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.6 (CH), 136.2 (C), 136.4 (C), 137.0 (C), 143.6 (C), 166.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (307.34): Calculado C, 74.25; H, 5.58. Encontrado: C, 74.33, H, 5.63.

### Síntesis de 24a



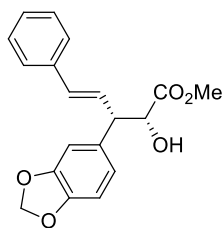
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 20.4 mg (0.09 mmol) de **23a**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7 μL (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **24a** como un aceite incoloro (22.8 mg, 81%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.52; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.87 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (dd, *J* = 7.4, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.39-6.55 (m, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16-7.36 (m, 7H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 50.0 (CH-CH-OH), 52.8 (CH<sub>3</sub>-O), 55.4 (CH<sub>3</sub>-O), 74.9 (CH-OH), 114.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 132.5 (C), 133.1 (CH), 137.1 (C), 158.8 (C-OMe), 174.1 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (312.36): Calculado C, 73.06; H, 6.45. Encontrado: C, 72.98, H, 6.47.

### Síntesis de 24b



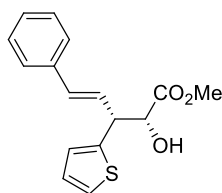
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 23.0 mg (0.09 mmol) de **23b**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **24b** como un aceite incoloro (24.9 mg, 81%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.68;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.88 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.28 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 4.59 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.45-6.51 (m, 3H), 6.59 (dd,  $J = 15.7$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.18-7.37 (m, 6H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  45.9 (CH-CH-OH), 52.6 (CH<sub>3</sub>-O), 55.5 (CH<sub>3</sub>-O), 55.6 (CH<sub>3</sub>-O), 73.4 (CH-OH), 98.8 (CH), 104.3 (CH), 121.2 (C), 126.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (CH), 133.1 (CH), 137.4 (C), 157.6 (C-OMe), 160.0 (C-OMe), 174.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5$  (342.39): Calculado C, 70.16; H, 6.48. Encontrado: C, 70.08, H, 6.43.

### Síntesis de 24c



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 21.6 mg (0.09 mmol) de **23c**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **24c** como un aceite incoloro (16.2 mg, 55%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.39;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.91 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.51 (dd,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 6.46-6.48 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.4 (CH-CH-OH), 52.9 (CH<sub>3</sub>-O), 74.8 (CH-OH), 101.1 (O-CH<sub>2</sub>-O), 108.4 (CH), 108.9 (CH), 121.5 (CH), 126.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (CH), 134.3 (C), 137.0 (C), 146.7 (C-OCH<sub>2</sub>O), 147.9 (OCH<sub>2</sub>O-C), 174.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$  (326.34): Calculado C, 69.93; H, 5.56. Encontrado: C, 69.88, H, 5.65.

### Síntesis de 24d

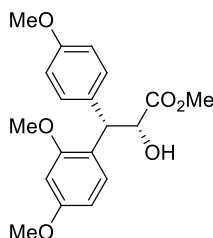


Siguiendo el procedimiento general A, empleando 18.2 mg (0.09 mmol) de **23d**, 17.0 mg de ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico **3a** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvieron, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **24d** y **25d** como una mezcla inseparable (12.6 mg, 49%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.54;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.03 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.26 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.60 (bs, 1H), 6.44



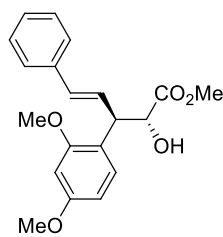
(dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 6H) ppm.

### Síntesis de 24e



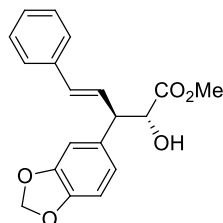
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 23.0 mg (0.09 mmol) de **23b**, 17.2 mg de ácido 4-metoxifenilborónico **8c** (0.11 mmol) y 7  $\mu$ L (0.05 mmol) de TFAA en 0.5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **24e** como un aceite incoloro (19.0 mg, 61%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.68;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.74 (bs, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.74 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.85 (bs, 1H), 6.42- 6.48 (m, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.3 (CH-CH-OH), 52.6 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 55.6 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 73.4 (CH-OH), 98.7 (CH), 104.0 (CH), 113.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.7 (C), 129.9 (CH), 130.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.3 (C), 157.7 (C-OMe), 158.4 (C-OMe), 159.8 (C-OMe), 174.6 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_6$  (346.37): Calculado C, 65.88; H, 6.40. Encontrado: C, 65.93, H, 6.49.

### Síntesis de 25b



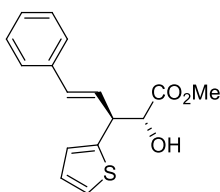
Siguiendo el procedimiento general B, empleando 23.0 mg (0.09 mmol) de **23b**, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvieron, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **24b** y **25b** como una mezcla inseparable (17.6 mg, 57%).  $R_f$  (Hexane/AcOEt 1/1): 0.66;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.77 (bs, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 6.45- 6.50 (m, 2H), 6.54-6.57 (m, 2H), 7.19-7.38 (m, 6H) ppm.

### Síntesis de 25c



Siguiendo el procedimiento general B, empleando 21.6 mg (0.09 mmol) de **23c**, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvieron, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **24c** y **25c** como una mezcla inseparable (12.8 mg, 44%).  $R_f$  (Hexane/AcOEt 7/3): 0.39;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.73 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.55-4.56 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.54-6.55 (m, 2H), 6.72-6.92 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 5H) ppm.

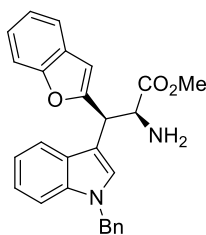
### Síntesis de 25d



Seguendo el procedimiento general B, empleando 18.2 mg (0.09 mmol) de **23d**, 28.4 mg de (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico **4a** (0.14 mmol) y 20.3  $\mu$ L de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  (54%) (0.14 mmol) en 0.9 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **25d** como un aceite incoloro (18.6 mg, 72%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.54;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.30 (dd,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.50-6.63 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.21-7.41 (m, 6H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.5 (CH-CH-OH), 52.8 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 74.4 (CH-OH), 125.0 (CH), 125.7 (CH), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 (CH), 136.8 (C), 140.4 (C), 173.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  (288.36): Calculado C, 66.64; H, 5.59. Encontrado: C, 66.58, H, 5.70.

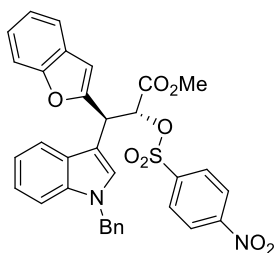
## 5.4. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 26, 27 Y 28

### Síntesis de 26



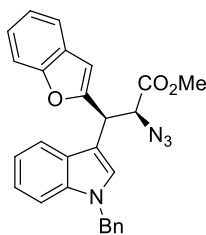
Se adicionó  $\text{PPh}_3$  (25.2 mg, 0.1 mmol) sobre una disolución de **28** (37.5 mg, 0.08 mmol) en THF (0.2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 8 horas. Entonces se adicionó agua destilada (1.0 mL) y se agitó durante 1 hora. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 mL) y con una disolución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró dando lugar al crudo de reacción, el cual fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20) para dar **26** como un aceite incoloro (21.4 mg, 63%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 1/1): 0.44;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.72 (bs, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.25-4.27 (m, 1H), 5.00 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.07-7.29 (m, 10H), 7.36 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), , 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  41.8 (CH), 50.3 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 58.6 (CH- $\text{NH}_2$ ), 105.1 (CH), 110.1 (CH), 111.2 (CH), 112.1 (C), 119.2 (CH), 119.7 (CH), 120.9 (CH), 122.3 (CH), 122.8 (CH), 123.9 (CH), 126.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (C), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.5 (C), 137.6 (C), 155.0 (C), 157.1 (C), 174.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (424.49): Calculado C, 76.39; H, 5.70. Encontrado: C, 76.37, H, 5.75.

### Síntesis de 27



Se adicionó Et<sub>3</sub>N (67  $\mu$ L, 0.48 mmol) sobre una disolución del compuesto **19i** (100 mg, 0.24 mmol), cloruro de 4-nitrobencensulfonilo (52.1 mg, 0.24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2.9 mg, 0.02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.2 mL). La mezcla se agitó a 4 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y se adicionó Et<sub>2</sub>O (25 mL) seguido de HCl 1N frío (20 mL). La mezcla se agitó y se separó la fase orgánica, la cual se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y una disolución saturada de NaCl (30 mL). Las fases orgánicas se juntaron, secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida dando lugar al crudo de reacción, el cual fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10) para dar **27** como un aceite incoloro (120.1 mg, 82%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.57; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.61 (s, 3H), 5.16 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.00-7.17 (m, 8H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H) ppm; <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  39.3 (CH), 50.4 (CH<sub>2</sub>-N), 53.2 (CH<sub>3</sub>-O), 80.0 (CH-C=O), 106.3 (CH), 107.1 (C), 110.2 (CH), 111.0 (CH), 119.0 (CH), 119.9 (CH), 120.9 (CH), 122.4 (CH), 123.3 (CH), 123.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 124.3 (CH), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (C), 127.8 (C), 127.9 (CH), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (CH), 129.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.2 (C), 137.4 (C), 141.1 (C), 150.0 (C), 154.4 (C), 154.6 (C), 167.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>33</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S (610.63): Calculado C, 64.91; H, 4.29. Encontrado: C, 65.00, H, 4.37.

### Síntesis de 28



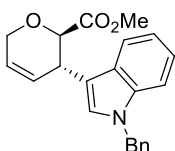
Una disolución de **27** (120 mg, 0.22 mmol) y NaN<sub>3</sub> (87.6 mg, 1.3 mmol) en DMF (2.5 mL) se agitó a 50 °C durante 14 horas. Se adicionó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo en Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando lugar al crudo de reacción, el cual fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10) para dar **28** como un aceite incoloro (35.7 mg, 70%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.58; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.60 (s, 3H), 4.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.06-7.31 (m, 11H), 7.24-7.45 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H) ppm. Debido a rápida descomposición del compuesto **28**, no pudo ser caracterizado por <sup>13</sup>C-RMN ni por análisis elemental.

## 5.5. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 29

### Procedimiento general para la síntesis de los éteres cíclicos 29. *Reacción de alilación y posterior metátesis*

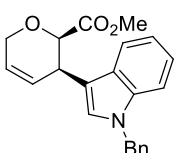
Se adicionó  $\text{Ag}_2\text{O}$  (10 equiv.) poco a poco y bajo agitación fuerte sobre una disolución del alcohol **19**, **20**, **24** o **25** (1.0 equiv.) y bromuro de alilo (1.0 equiv.) en  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro (8 mL/mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a t.a. y se filtró sobre Celita. La evaporación del disolvente dio lugar a la formación de un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Sobre una disolución bajo argón del aceite en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45 mL/mmol) se adicionó (1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden) dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina) rutenio (Catalizador de Grubbs 2ª Generación, 20% mol) y se agitó a t.a. toda la noche. La mezcla se concentró dando lugar a un aceite marrón que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Síntesis de 29a



Siguiendo el procedimiento general, empleando 30.0 mg (0.073 mmol) de **19c**, 6.3  $\mu\text{L}$  de bromuro de alilo (0.073 mmol) y 169.2 mg de  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.73 mmol) en 0.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **29a** como un aceite incoloro (13.4 mg, 54%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.60;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.59 (s, 3H), 4.12-4.12 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.37 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.52 (dq,  $J = 16.7$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 5.25-5.33 (m, 2H), 5.92 (dq,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.00 (dq,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.64 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.2 (CH), 50.1 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 52.1 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 78.1 ( $\text{O-CH-C=O}$ ), 110.0 (CH), 114.0 (C), 119.3 (CH), 119.4 (CH), 122.1 (CH), 125.4 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 (CH), 127.3 (C), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 137.0 (C), 137.7 (C), 171.6 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (347.41): Calculado C, 76.06; H, 6.09. Encontrado: C, 75.99, H, 5.98.

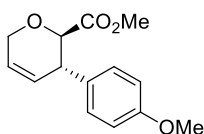
#### Síntesis de 29b



Siguiendo el procedimiento general, empleando 30.0 mg (0.073 mmol) de **20c**, 6.3  $\mu\text{L}$  de bromuro de alilo (0.073 mmol) y 169.2 mg de  $\text{Ag}_2\text{O}$  (0.73 mmol) en 0.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **29b** como un aceite incoloro (11.1 mg, 44%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.50;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.31 (s, 3H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.39 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.23-5.32 (m, 2H), 5.85-5.88 (m, 1H), 6.03-6.06 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.61 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H) ppm;  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.4 (CH), 50.3 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ),

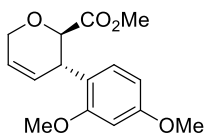
51.7 (CH<sub>3</sub>-O), 66.5 (CH<sub>2</sub>-O), 76.5 (O-CH-C=O), 109.9 (CH), 112.2 (C), 119.3 (2CH), 121.7 (CH), 124.7 (CH), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.5 (CH), 127.6 (C), 128.0 (CH), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH), 136.5 (C), 137.8 (C), 170.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (347.41): Calculado C, 76.06; H, 6.09. Encontrado: C, 76.12, H, 6.15.

### Síntesis de 29c



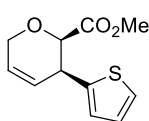
Siguiendo el procedimiento general, empleando 22.8 mg (0.073 mmol) de **24a**, 6.3 µL de bromuro de alilo (0.073 mmol) y 169.2 mg de Ag<sub>2</sub>O (0.73 mmol) en 0.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **29c** como un aceite incoloro (15.6 mg, 86%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.49; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (dq, *J* = 16.8, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.39 (dq, *J* = 16.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.83 (dq, *J* = 10.4, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.92 (dq, *J* = 10.4, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.8 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>-O), 55.5 (CH<sub>3</sub>-O), 65.0 (CH<sub>2</sub>-O), 79.3 (O-CH-C=O), 114.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (CH), 127.5 (CH), 129.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 132.4(C), 159.0 (C-OMe), 171.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (248.27): Calculado C, 67.73; H, 6.50. Encontrado: C, 67.62, H, 6.57.

### Síntesis de 29d



Siguiendo el procedimiento general, empleando 25.0 mg (0.073 mmol) de **24b**, 6.3 µL de bromuro de alilo (0.073 mmol) y 169.2 mg de Ag<sub>2</sub>O (0.73 mmol) en 0.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **29d** como un aceite incoloro (16.7 mg, 82%). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 7/3): 0.42; **<sup>1</sup>H-RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.28 (dq, *J* = 16.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.47 (dq, *J* = 16.8 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.80 (dq, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.92 (dq, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm; **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.1 (CH), 52.0 (CH<sub>3</sub>-O), 55.4 (CH<sub>3</sub>-O), 55.5 (CH<sub>3</sub>-O), 64.2 (CH<sub>2</sub>-O), 77.7 (O-CH-C=O), 98.5 (CH), 104.2 (CH), 121.0 (C), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 129.5 (CH), 158.3 (C-OMe), 160.0 (C-OMe), 174.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (278.30): Calculado C, 64.74; H, 6.52. Encontrado: C, 64.66, H, 6.61.

### Síntesis de 29e



Siguiendo el procedimiento general, empleando 21.0 mg (0.073 mmol) de **25d**, 6.3 µL de bromuro de alilo (0.073 mmol) y 169.2 mg de Ag<sub>2</sub>O (0.73 mmol) en 0.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10),

**29e** como un aceite incoloro (13.1 mg, 80%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.40;  **$^1\text{H}$ -RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.61 (s, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.36 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H) ppm;  **$^{13}\text{C}$ -RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.6 (CH), 52.0 ( $\text{CH}_3\text{-O}$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 76.8 ( $\text{O-CH-C=O}$ ), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 141.0 (C), 169.9 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$  (224.28): Calculado C, 58.91; H, 5.39. Encontrado: C, 58.97, H, 5.30.

## **CAPÍTULO IV:**

### **Funcionalización selectiva de piranulosas obtenidas mediante la reacción de Achmatowicz**

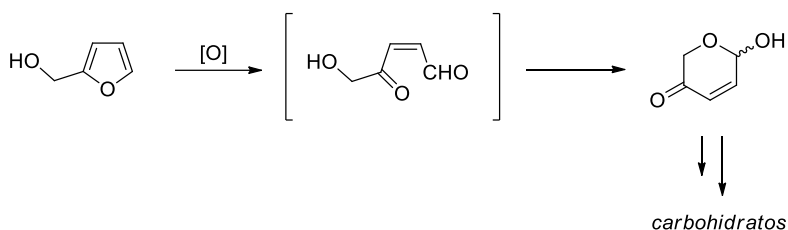




## 1. INTRODUCCIÓN

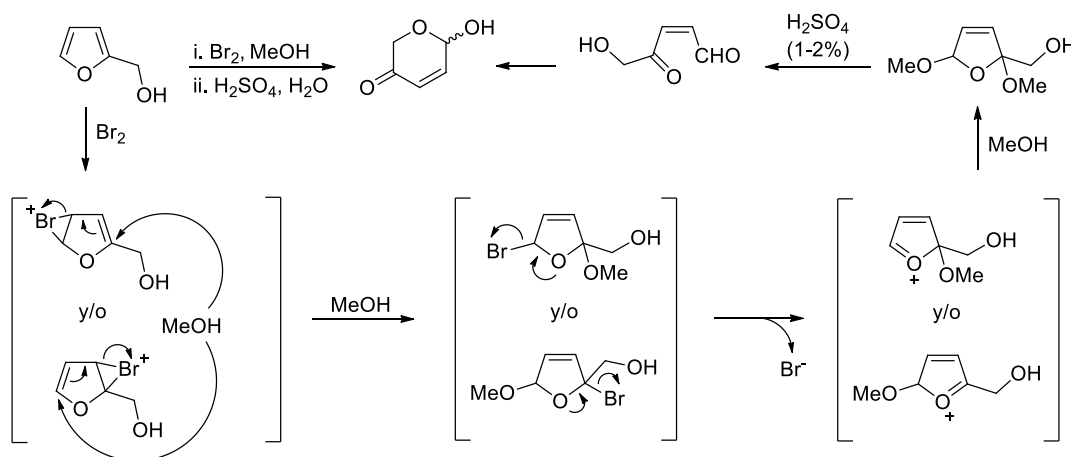
### 1.1. LA REACCIÓN DE ACHMATOWICZ

La transposición de Achmatowicz (*Achmatowicz rearrangement*, AR) es una transformación química descubierta originalmente en 1969 por Cavill,<sup>231</sup> y popularizada posteriormente por el químico polaco Osman Achmatowicz Jr.<sup>232, 233</sup> Consiste en la expansión del anillo de furano que experimentan los alcoholes 2-furfurílicos en presencia de agentes oxidantes, dando lugar a la formación de 6-hidroxi-3-piranosas (o piranulosas). Esta transformación está considerada como una de las formas más eficientes para la obtención de hexosas (Esquema 133).<sup>233</sup>



**Esquema 133.** Reordenamiento de Achmatowicz

Inicialmente, las condiciones que se emplearon para esta transformación consistieron en el empleo de bromo en metanol seguido de una etapa de hidrólisis usando ácido sulfúrico diluido.<sup>232</sup> En estas condiciones, la transformación tiene lugar a través de un curso de reacción como el representado en el Esquema 134.



**Esquema 134.** Curso de reacción propuesto para el reordenamiento de Achmatowicz

<sup>231</sup> Cavill, G. W. K.; Laing, D. G.; Williams, P.J. *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 2145-2160.

<sup>232</sup> Achmatowicz, O.; Bukowski, P.; Szechner, B.; Zwierzchowska, Z.; Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1973-1996.

<sup>233</sup> Para revisiones acerca de la reacción de Achmatowicz, véase, por ejemplo: (a) Makarov, A. S.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. G. *Synthesis* **2018**, 50, 3059-3086. (b) Mahajan, P. S.; Humme, V. T.; Mhaske, S. B. *Curr. Org. Chem.* **2017**, 21, 503-545. (c) Song, W.; Wang, S.; Tang, W. *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 1027-1042. (d) Ghosh, A. K.; Brindisi, M. *RSC Adv.* **2016**, 6, 111564-111598. (e) Deska, J.; Thiel, D.; Gianolio, E. *Synthesis* **2015**, 47, 3435-3450. (f) Merino, P. *Org. React.* **2015**, 87, 1-256.

La reacción comienza con la bromación de cualquiera de los dos dobles enlaces del anillo de furano, originando la aparición de dos cationes bromonio regioisómeros que son atacados por metanol provocando la apertura del anillo de bromo y la aparición de los correspondientes acetales bromados. Seguidamente, la eliminación de bromuro desencadena la formación de un catión oxocarbénico que sufre el ataque por parte de una nueva molécula de metanol. Esta adición conduce a la formación de un doble acetal cíclico, que tras hidrólisis con ácido sulfúrico diluido conduce a la formación de un  $\gamma$ -cetoaldehído. Por último, una acetalización intramolecular entre los grupos OH y aldehído genera la aparición de la piranulosa final.

Posteriormente se han ido desarrollado otros métodos alternativos para la apertura del anillo de furano que permiten obtener piranulosas. Así por ejemplo, se han descrito procedimientos en los que se emplean *N*-bromosuccinimida,<sup>234</sup> perácidos (siendo el ácido *meta*-cloroperbenzoico el más común),<sup>235</sup> oxono,<sup>236</sup> oxidaciones fotolíticas,<sup>237</sup> electroquímicas<sup>238</sup> o enzimáticas,<sup>239</sup> además de otros métodos en los que se emplean diferentes oxidantes metálicos.<sup>240</sup> En todos los casos, se obtienen derivados de la 6-hidroxi-2*H*-piran-3(6*H*)-ona también llamados productos de transposición de Achmatowicz (Achmatowicz rearrangement, productos AR).

## 1.2. PRINCIPALES TRANSFORMACIONES DE LOS PRODUCTOS AR

La síntesis orientada a la diversidad (*Diversity-Oriented Synthesis*, DOS) es un término acuñado para definir la posibilidad de generar un amplio número de estructuras diferentes entre sí a partir de un compuesto precursor común.<sup>241</sup> La elevada densidad funcionalidad presente en los productos AR los convierte en materiales de partida con elevado potencial sintético en términos de DOS. Así por ejemplo, los compuestos AR han sido empleados extensivamente como materiales de partida para la síntesis de un

<sup>234</sup> Couladouros, E. A.; Georgiadis, M. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2725-2727.

<sup>235</sup> (a) Wei, C.; Zhao, R.; Shen, Z.; Chang, D.; Shi, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5566-5569. (b) Georgiadis, M. P.; Couladouros, E. A.; Polissiou, M. G.; Filippakis, S. E.; Mentzafos, D.; Terzis, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3054-3058. (c) Laliberte, R.; Medawar, G.; Lefebvre, Y. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1084-1089.

<sup>236</sup> (a) Zhao, G.; Tong, R. *Green. Chem.* **2018**, *21*, 64-68. (b) Li, Z.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4847-4855.

<sup>237</sup> Noutsias, D.; Kouridaki, A.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1166-1169.

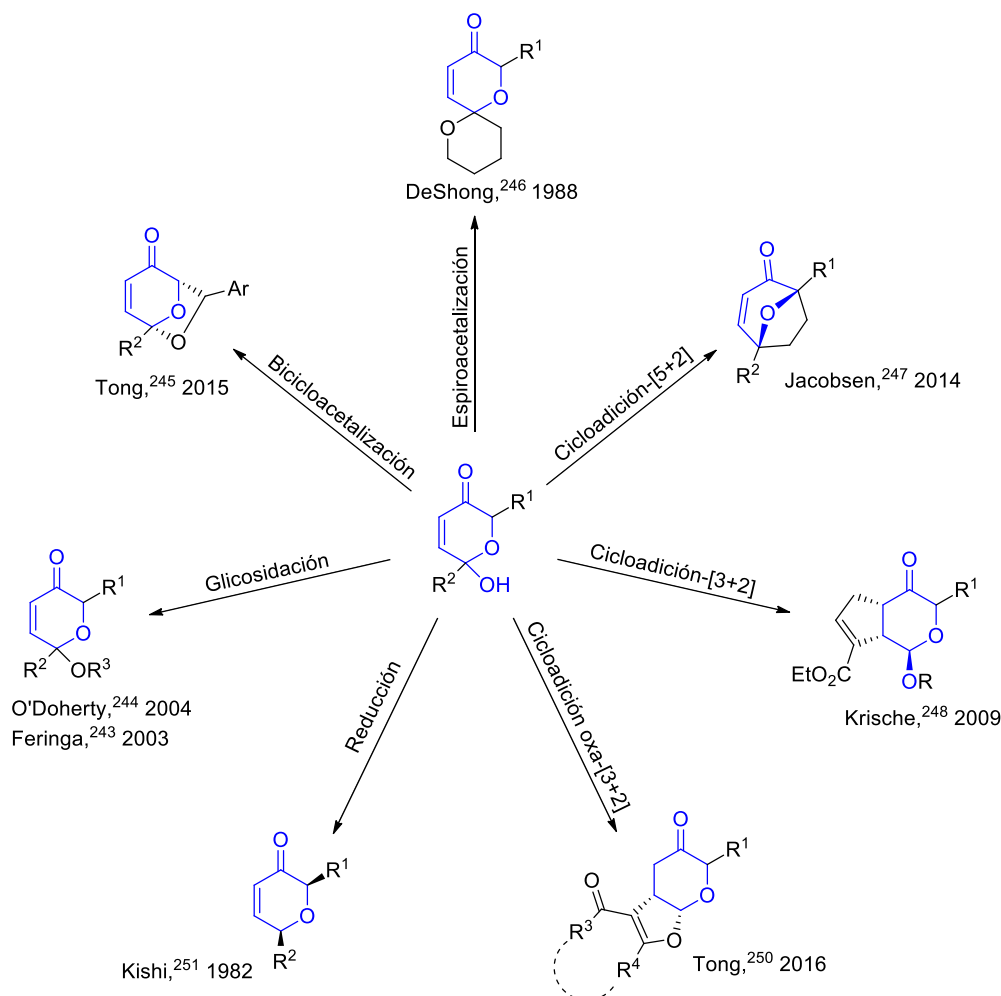
<sup>238</sup> Shono, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1363-1364.

<sup>239</sup> Véase, por ejemplo: (a) Thiel, D.; Blume, F.; Jäger, C.; Deska, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2717-2725. (b) Blume, F.; Liu, Y.-C.; Thiel, D.; Deska, J. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *134*, 280-284. (c) Theil, D.; Doknic, D.; Deska, J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5278. (d) Asta, C.; Schmidt, D.; Conard, J.; Förster-Fromme, B.; Tolasch, T.; Beifuss, U. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19259-19263.

<sup>240</sup> (a) Wahlen, J.; Moens, B.; De Vos, D. E.; Alsters, P. L.; Jacobs, P. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 333-338. (b) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2199-2100.

<sup>241</sup> O'Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444-4456.

variado número de compuestos con esqueleto de tetrahidropirano, tales como dihidropiranonas, oxidopirilios,  $\delta$ -lactonas o piranosas (Esquema 135).<sup>242</sup>



**Esquema 135.** Ejemplos de transformaciones sintéticas de los productos AR.

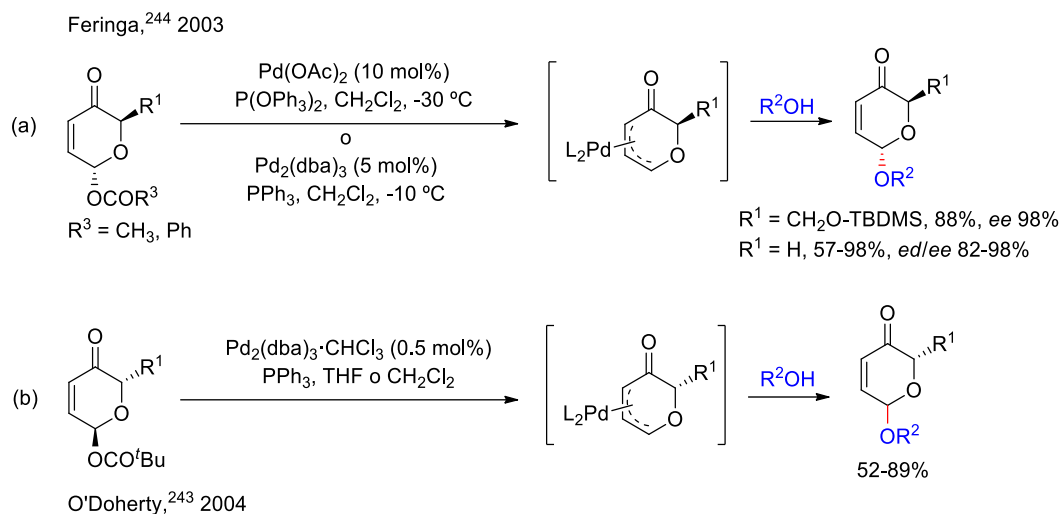
Así por ejemplo, los productos AR participan en reacciones de glicosidación catalizadas por paladio. Feringa<sup>243</sup> y O'Doherty<sup>244</sup> estudiaron la sustitución del hidroxilo hemiacetalico por alcoholes, siendo capaces de sintetizar *de novo* oligosacáridos empleando para ello distintos glúcidos. La reacción transcurre a través de la formación inicial de un catión  $\pi$ -alil paladio, el cual se forma por eliminación del anión  $R^3OCO^-$ . La formación del mencionado catión se produce de tal manera que el metal queda situado en la cara opuesta a aquella en la que se encontraba inicialmente el grupo saliente. Por último, tiene lugar el ataque por parte del alcohol, el cual se produce estereoselectivamente por la cara opuesta a donde se encuentra el metal. De esta forma, la sustitución tiene lugar formalmente con retención de la configuración, dando lugar a

<sup>242</sup> (a) Vetica, F.; Chauhan, P.; Dochain, S.; Enders, D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 1661-1674. (b) Palfram, M. J.; Pattenden, G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7223-7242. (c) Aljahdali, A. Z.; Shi, P.; Zhong, Y.; O'Doherty, G. A. *Adv. Carb. Chem. Biochem.* **2013**, 69, 55-123.

<sup>243</sup> Comely, A. C.; Eelkema, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8714-8715.

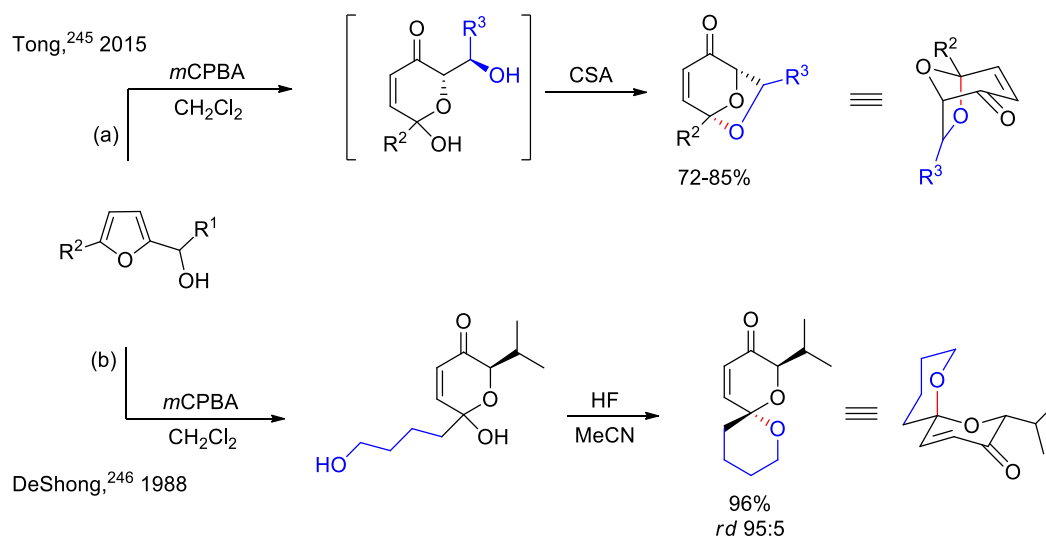
<sup>244</sup> (a) Babu, R. S.; Zhou, M.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3428-3429. (b) Babu, R. S.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12406-12407.

la generación de nuevos acetales de manera estereoselectiva, obteniéndose uno de los dos anómeros de manera predominante (Esquema 136a).



### Esquema 136. Glicosidación de productos AR

Empleando también como materiales de partida productos AR con un patrón de sustitución determinado ( $R^1 = \text{CH-OH}$ ), Tong sintetizó una serie de compuestos bicíclicos en presencia de ácido canforsulfónico (CSA) que resultaron ser intermediarios útiles en la síntesis de varios productos naturales (Esquema 137a).<sup>245</sup>



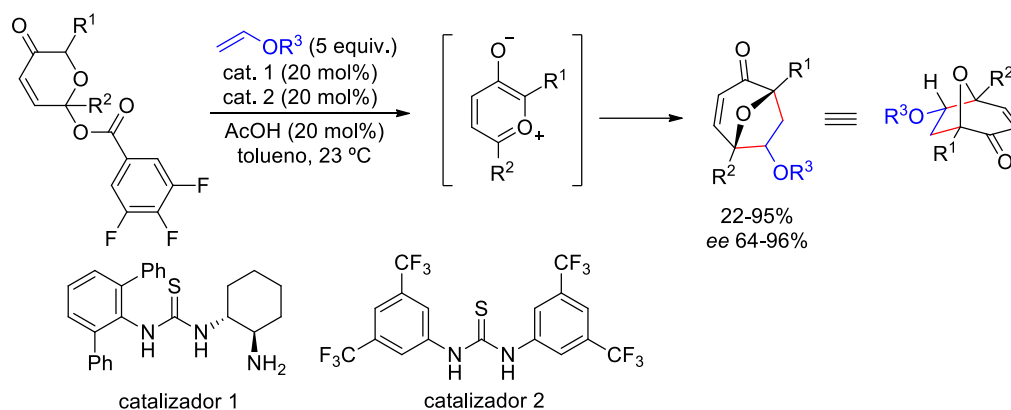
### Esquema 137. Bicicloacetalización (a) y espiroacetalización (b) de productos AR

La reacción transcurrió sin necesidad de aislar el producto AR, el cual se transformó en el biciclo correspondiente *in situ* al adicionar CSA. En estas condiciones, el grupo hidroxilo presente en  $R^1$  provocó la sustitución del OH hemiacetalico, originando la aparición del biciclo como un único diastereómero. De manera análoga, cuando la

<sup>245</sup> (a) Ren, J.; Wang, J.; Tong, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 744-747. (b) Ren, J.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 987-9995. (c) Ren, J.; Liu, Y.; Song, L., Tong, R. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2986-2989

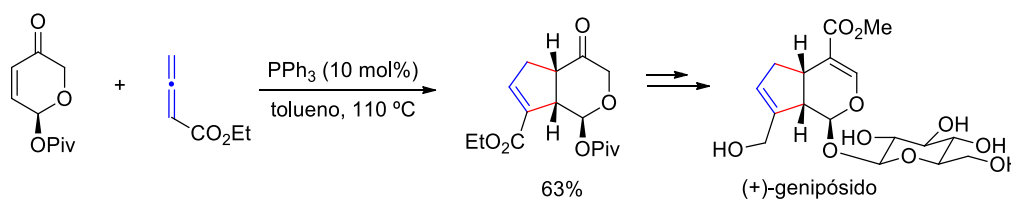
cadena de hidroxialquilo se encontraba en la posición C-6 ( $R^2 = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ), la reacción de acetalización intramolecular permitió a DeShong sintetizar espirocompuestos (Esquema 137b).<sup>246</sup> En esta ocasión, los autores utilizaron HF para llevar a cabo la ciclación entre el hidroxilo de la cadena hidroxialquílica y el OH hemiacetalico, la cual tuvo lugar de manera estereoselectiva, dando lugar muy mayoritariamente el anómero más estable.

Jacobsen consiguió llevar a cabo cicloadiciones [5+2] entre olefinas y los oxidopirilios formados al someter a los productos de AR al sistema catalítico formado por dos tioureas y ácido acético.<sup>247</sup> Bajo estas condiciones, el intermedio 3-oxidopirilio formado reaccionó con distintas olefinas de manera intermolecular (Esquema 138). Asimismo, cuando la olefina se encontraba presente en  $R^1$ , la reacción se produjo intramolecularmente.



**Esquema 138.** Cicloadición [5+2] de productos AR

Por otra parte, Krische ha descrito la reacción del doble enlace presente en los productos AR como componente  $2\pi$  en reacciones de cicloadición [3+2] con alenoatos.<sup>248</sup> La reacción requirió catálisis por fosfinas y permitió a los autores obtener un producto intermedio en la síntesis total del (+)-genipósido, un producto natural con diversas actividades biológicas (Esquema 139).<sup>249</sup>



**Esquema 139.** Cicloadición [3+2] de productos AR. Síntesis de (+)-genipósido

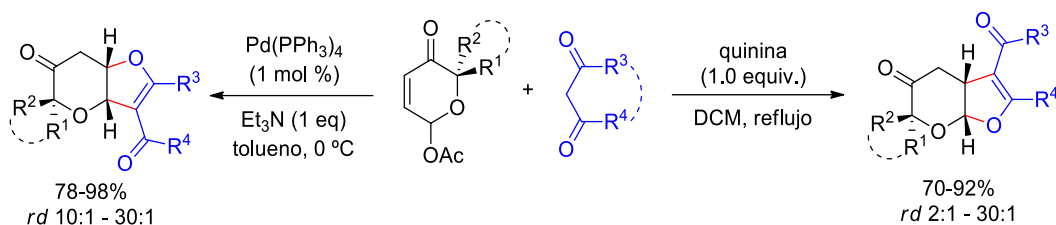
<sup>246</sup> DeShong, P.; Waltermire, R. E.; Ammon, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1901-1910.

<sup>247</sup> (a) Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5912-5916. (b) Burns, N. Z.; Witten, M. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14578-14581. Adicionalmente, para revisiones acerca de cicloadiciones [5+2] en oxidopirilios, véase: (c) Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2244-2266. (d) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 189-218.

<sup>248</sup> Jones, R. A.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1849-1851.

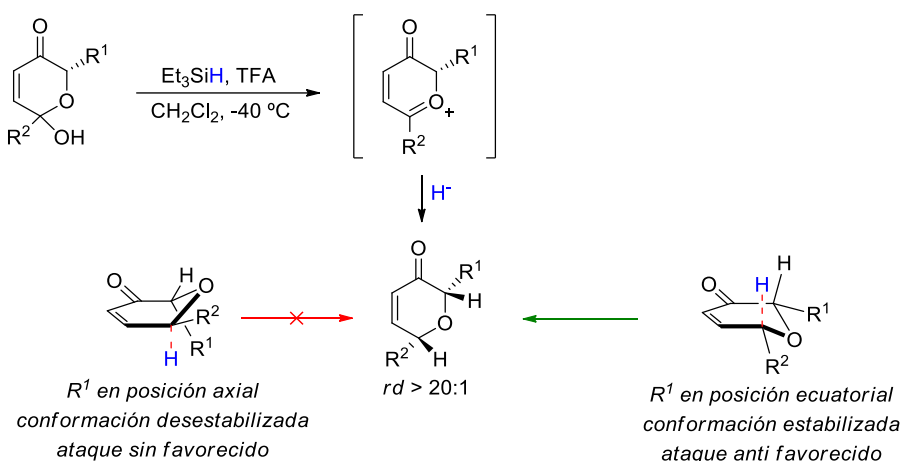
<sup>249</sup> Véase: Shan, M.; Yu, S.; Yan, H.; Guo, S.; Xiao, W.; Wang, Z.; Zhang, L.; Ding, A.; Wu, Q.; Li, S. F. *Y. Molecules* **2017**, *22*, 1689 y referencias citadas.

También se ha descrito la cicloadición oxa-[3+2] entre los productos AR y compuestos 1,3-dicarbonílicos catalizada por paladio.<sup>250</sup> Esta metodología permitió obtener fuopirranonas policíclicas de manera diastereoselectiva y regiodivergente (Esquema 140).



**Esquema 140.** Cicloadición oxa-[3+2] de productos AR.

La reducción estereoselectiva de los compuestos AR permitió a Kishi sintetizar *cis*-2,6-dihidropirranonas de manera eficaz.<sup>251</sup> Empleando trietilsilano como reactivo, la adición de hidruro al intermedio oxocarbeníco generado en condiciones ácidas condujo a la formación del producto AR reducido (Esquema 141).



**Esquema 141.** Reducción de productos AR empleando silanos

Estudios posteriores acerca del posible mecanismo realizados permitieron comprobar que la alta diastereoselectividad encontrada en la reacción de reducción era debida a una disposición preferente del sustituyente R<sup>1</sup> de manera ecuatorial en el estado de transición a través del cual tiene lugar la adición de hidruro.<sup>252</sup>

<sup>250</sup> Yu, J.; Ma, H.; Yao, H.; Cheng, H.; Tong, R. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 714-719.

<sup>251</sup> Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4976-4978.

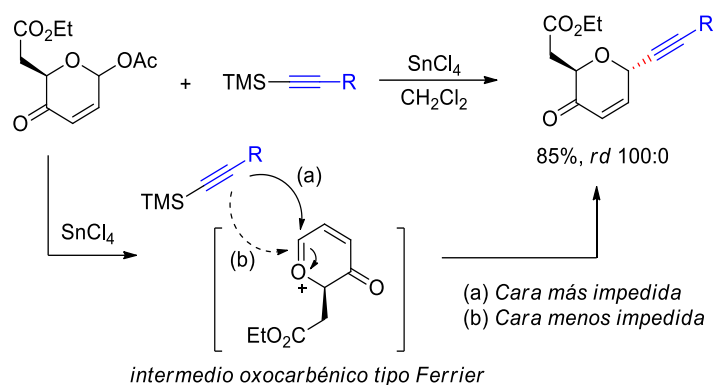
<sup>252</sup> Um, J. M.; Houk, K. N.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3769-3772.

### 1.3. OTRAS TRANSFORMACIONES DE LOS PRODUCTOS AR BASADAS EN EL EMPLEO DE NUCLEÓFILOS CARBONADOS

Debido a la presencia simultánea de los grupos hemiacetal y cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, los productos AR disponen de un elevado potencial sintético para su funcionalización empleando reacciones de sustitución del hidroxilo hemiacetalico o de adición conjugada. Sin embargo, el empleo de nucleófilos carbonados para tales fines no ha recibido excesiva atención en la literatura.

#### 1.3.1. Sustitución del hidroxilo hemiacetalico

En lo que respecta al reemplazamiento del enlace C-O de la posición  $\gamma$  de los productos AR por un enlace C-C, los antecedentes bibliográficos son escasos. Así por ejemplo, se ha descrito la formación de un enlace C-C(*sp*) en dicha posición en productos AR *O*-acetilados mediante el empleo de alquínilsilanos (Esquema 142).<sup>253</sup>



**Esquema 142.** Alquinación de productos AR empleando silanos

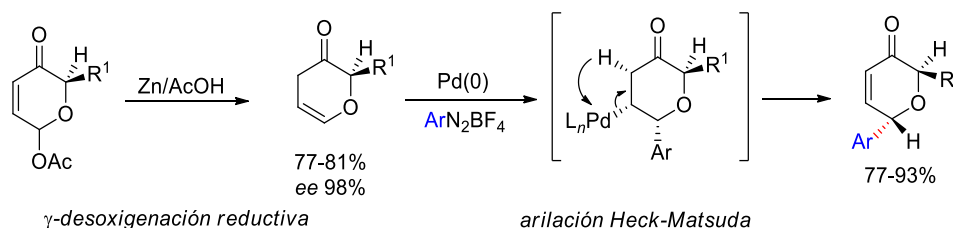
El empleo de tetracloruro de estaño ( $\text{SnCl}_4$ ) condujo a la formación de un ión oxocarbenio, que experimenta el ataque del silano mediante una alquinilación tipo Ferrier por la cara menos impedida,<sup>254</sup> obteniéndose únicamente el diastereómero *trans*.

En cuanto a la formación de enlaces C-C(*sp*<sup>2</sup>) en la posición  $\gamma$  de los productos AR, hasta donde nosotros sabemos, la vinilación directa de estos compuestos no se encuentra documentada. Sin embargo, se pudo lograr la introducción de grupos arilo mediante una secuencia de dos reacciones que consiste en una  $\gamma$ -desoxigenación reductiva seguida de arilación Heck-Matsuda (acoplamiento catalizado por paladio con sales de arildiazonio), que condujo a la obtención de *trans*-2,6-dihidropiranonas con muy buenos rendimientos

<sup>253</sup> (a) Srihari, P.; Naresh, G.; Sridhar, Y.; Hari, K. N.; Subhashini, G.; Mallikharjuna, R. L.; Sanjeev, M.; Dipak, D. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2570-2576. (b) Sridhar, Y.; Srihari, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 578-587. (c) Sridhar, Y.; Srihari, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6690-6697.

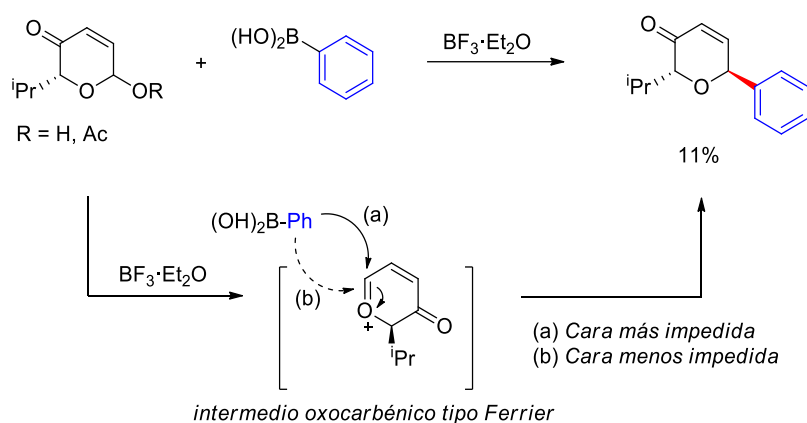
<sup>254</sup> (a) Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1979**, 0, 1455-1458. Adicionalmente, para revisiones véase: (b) Ansari, A. A.; Lahiri, R.; Vankar, Y. D. *Arkivoc*, **2013**, 316-362. (c) Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7221-7262. (d) Ferrier, R. J.; Zubkov, O. A. *Org. React.* **2003**, 62, 569-763.

(Esquema 143).<sup>255</sup> Esta reacción se utilizó con éxito en el transcurso de la síntesis de varios productos naturales.<sup>256</sup>



**Esquema 143.**  $\gamma$ -Arlación de productos AR

Sin embargo, el empleo de ácidos borónicos para llevar a cabo arilaciones de manera directa sobre los productos AR no resultó satisfactorio. Así, el empleo de ácido fenilborónico y  $\text{BF}_3$  condujo a la formación del producto de sustitución con bajo rendimiento (<11%) (Esquema 144).



**Esquema 144.** Arilación directa de productos AR empleando ácidos borónicos

En este caso se obtuvo el isómero *trans*, cuya formación pudo justificarse mediante un ataque nucleófilo por la cara menos impedida del intermedio oxocarbénico generado a través de una arilación tipo Ferrier.

### 1.3.2. Adición conjugada

La presencia de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada en los productos AR hace que estos compuestos también puedan ser usados como sustratos en reacciones de adición conjugada. En la literatura se encuentran contribuciones que describen la adición de grupos alquilo empleando nucleófilos de tipo organometálico. Así, el empleo de dimetilcuprato de litio permitió llevar a cabo la adición conjugada con excelente rendimiento (Esquema 145).<sup>257</sup> La formación del nuevo enlace C-C se produjo de

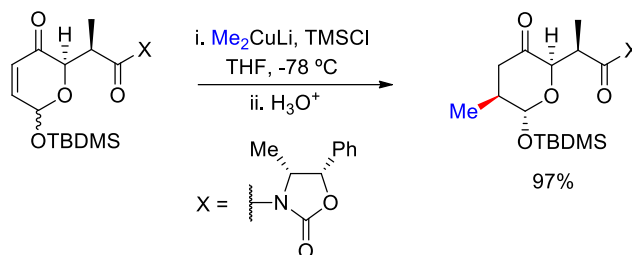
<sup>255</sup> Li, Z.; Ip, F. C. F.; Ip, N. Y.; Tong, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11152-11157.

<sup>256</sup> Véase, por ejemplo: (a) Li, Z.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1127-1135. (b) Li, Z.; Tong, R. *Synthesis* **2016**, *48*, 1630-1630.

<sup>257</sup> Martin, S. F.; Dodge, J. A.; Burgess, L. E.; Hartmann, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1070-1072.

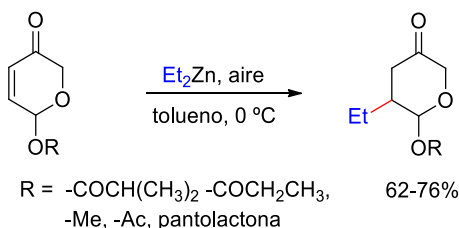


manera estereocontrolada, si bien fue necesaria la protección del grupo hidroxilo en forma de éter de silicio.



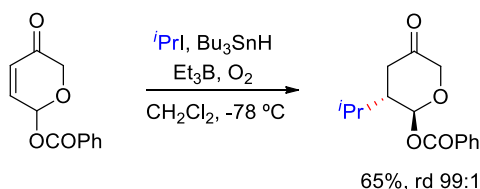
#### Esquema 145. Adición conjugada de organocupratos sobre productos AR

También, Feringa llevó a cabo la adición conjugada de grupos alquilo sobre los productos AR mediante el empleo de compuestos de zinc (Esquema 146).<sup>258</sup> El empleo de dietilzinc proporcionó a los autores el producto de adición conjugada con buenos rendimientos. La necesidad de realizar el experimento en presencia de aire fue crucial, ya que el oxígeno molecular proporcionó  $\text{EtOOZnEt}$ ,<sup>259</sup> que es la especie encargada de catalizar la adición del resto etilo. Esta reacción precisó nuevamente de protección del grupo hidroxilo hemiacetálico.



#### Esquema 146. Adición conjugada de compuestos de zinc sobre productos AR

La adición conjugada de grupos alquilo sobre productos AR mediante un mecanismo radicalico también se encuentra documentada en la bibliografía.<sup>260</sup> Así por ejemplo, se ha descrito la introducción estereoselectiva de un grupo isopropilo mediante una adición conjugada radicalica sobre productos AR *O*-benzoilados (Esquema 147).<sup>261</sup>



#### Esquema 147. Adición conjugada radicalica sobre productos AR

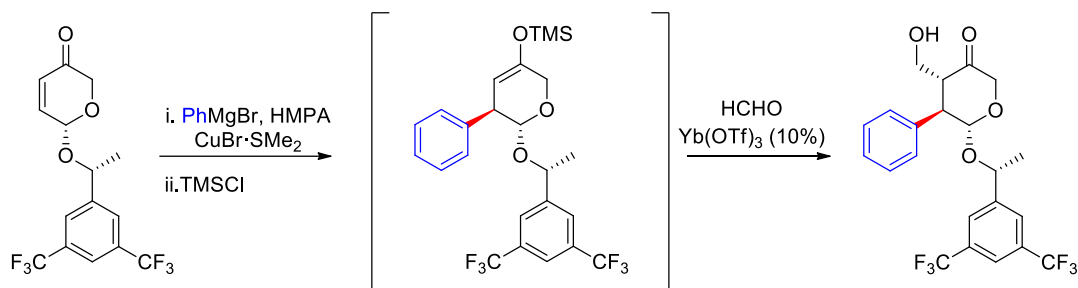
<sup>258</sup> Van Der Deen, H.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1593-1595.

<sup>259</sup> (a) Sosnovsky, J.; Brown, J. H. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 529-566. (b) Abraham, M. H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4130-4135.

<sup>260</sup> Véase, por ejemplo: (a) Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Hicks, D. R.; Walker, D. L. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3978-3985. (b) Fraser-Reid, B.; Holder, N. L.; Yunker, M. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1286-1287.

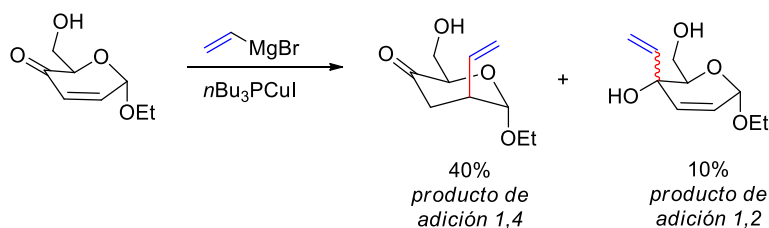
<sup>261</sup> Sibi, M. P.; Yu, A. *Synlett* **2007**, 3193-3197.

Por otra parte, la formación de enlaces C-C mediante adición conjugada sobre productos AR empleando como nucleófilos carbonos  $sp^2$  apenas se encuentra referenciada en la literatura. En una de las etapas de la síntesis de un receptor antagonista NK<sub>1</sub>, Sugawara introdujo un resto fenilo mediante adición conjugada sobre un derivado AR *O*-alquilado empleando bromuro de fenilmagnesio en presencia de cobre.<sup>262</sup> El cuprato generado *in situ* actuó como nucleófilo provocando la adición 1,4 por la cara menos impedida. El enolato resultante fue transformado en un silil-enol-éter empleando TMSCl, y éste se hizo reaccionar con formaldehído empleando catalizadores de iterbio, consiguiendo la alquilación en posición  $\alpha$ , nuevamente por la cara menos impedida del enolato de silicio. De esta forma los autores consiguieron generar de manera eficaz dos centros estereogénicos de manera estereocontrolada (Esquema 148).



**Esquema 148.** Adición conjugada de arilmagnesianos sobre productos AR catalizada por cobre

La introducción de olefinas en la posición C-5 del anillo en productos AR mediante adiciones 1,4 ha sido descrita empleando bromuro de vinilmagnesio (Esquema 149).<sup>263</sup> Si bien la reacción tuvo lugar, el rendimiento no fue muy elevado observándose además la aparición de pequeñas cantidades del producto de adición 1,2. Sin embargo, la reacción de adición conjugada condujo únicamente al diastereómero que dispone de los sustituyentes vinilo y etoxilo en posición 1,2-*trans*. La formación preferente de este isómero es consecuente con un ataque por parte del nucleófilo por la cara opuesta al grupo etoxilo (cara menos impedida).



**Esquema 149.** Adición 1,4 de vinilmagnesianos sobre productos AR catalizada por cobre

<sup>262</sup> (a) Sugawara, K.; Hashiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3723-3726. Adicionalmente, véase: (b) Lipshutz, B. H.; Sengupta, S. *Org. React.* **1992**, 41, 135-631.

<sup>263</sup> Yunker, M. B.; Plaumann, D. E.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 4002-4009.

Por último, y hasta donde nosotros sabemos, la adición conjugada sobre productos AR empleando carbonos *sp* como nucleófilos carece de precedentes.

## 2. OBJETIVOS

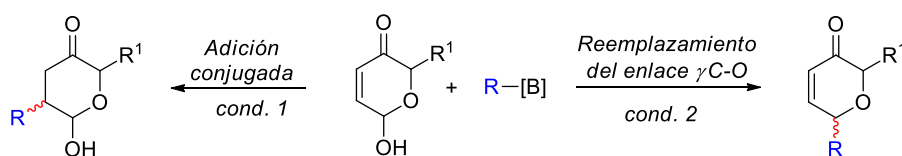
Los objetivos del presente capítulo de esta memoria se centrarán en estudiar la funcionalización selectiva y estereocontrolada de productos AR sin necesidad de protección del grupo hidroxilo, empleando para ello ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos con los activantes seleccionados en el Capítulo 1. Concretamente, se estudiarán dos posibles transformaciones:

### a) Adición conjugada estereoselectiva

Se realizará una evaluación de los activadores que puedan posibilitar la reacción de adición conjugada diastereoselectiva de los citados reactivos de boro sobre la subunidad cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada presente en los productos AR, al mismo tiempo que minimizan la competencia con otras posibles reacciones.

### b) Reemplazamiento estereoselectivo del enlace $\gamma$ C-O por un enlace $\gamma$ C-C.

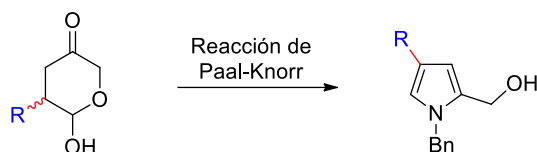
Debido a que la reacción de ácidos borónicos y organotrifluoroboratos potásicos con cationes oxonio derivados de acetales en ausencia de metal de transición ha resultado ser bastante exitosa,<sup>264</sup> se procederá a evaluar la influencia de los diferentes activantes no metálicos en la reacción de dichos reactivos de boro con cationes oxonio derivados de los productos AR. Adicionalmente, el resultado estereoquímico de la transformación también resulta un desafío, ya que puede conducir a las dihidropiranonas finales con configuraciones relativas tanto 2,6-*cis* como 2,6-*trans*. En particular, la obtención diastereoselectiva de 2,6-*trans*-dihidropiranonas constituye un reto importante.<sup>255, 256</sup>



Finalmente, se procederá a transformar los productos finales en otros compuestos de interés. En este sentido, los pirroles son anillos heterocíclicos que se encuentran presentes en compuestos biológicamente activos, así como en una variada gama de productos naturales. Dada la importancia de este heterociclo, se procederá a transformar

<sup>264</sup> (a) Baxter, M.; Bolshan, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13535-13538. (b) Luan, Y.; Barbato, K. S.; Moquist, P. N.; Kodama, T.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3233-3236. (c) Qian, H.; Zhao, W.; Wang, Z.; Sun, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 560-563. (d) Fisher, K. M.; Bolshan, Y. *Catalysts* **2016**, *6*, 94-98.

los productos de adición conjugada en pirroles densamente funcionalizados de manera sencilla mediante reacción de Paal-Knorr.<sup>265</sup>



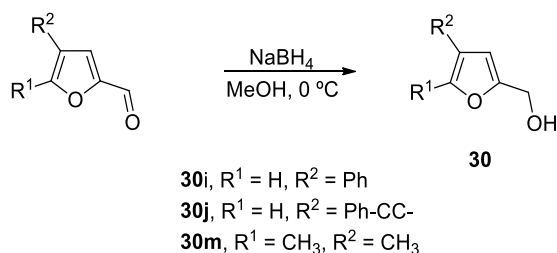
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

Los materiales de partida **31** se sintetizaron a partir de los correspondientes alcoholes furfurílicos **30** por reacción de Achmatowicz (Tabla 10).

Los alcoholes furfurílicos **30b**,<sup>266</sup> **30c**,<sup>267</sup> **30d**,<sup>268</sup> **30e**,<sup>269</sup> **30f**,<sup>240d</sup> **30g**,<sup>270</sup> **30h**,<sup>270</sup> **30k**,<sup>271</sup> **30l**,<sup>272</sup> **30n**,<sup>273</sup> y **30ñ**<sup>274</sup> fueron preparados siguiendo procedimientos previamente descritos en la bibliografía.

Los compuestos **30i**, **30j** y **30m** se sintetizaron por reducción de 4-fenilfurfural, 4-(feniletinil)furfural, y 4,5-dimetilfurfural con NaBH<sub>4</sub> en metanol (Esquema 150).



**Esquema 150.** Síntesis de los alcoholes furfurílicos **30i**, **30j** y **30m**

<sup>265</sup> La formación de pirroles por reacción de organotrifluoroboratos potásicos y productos AR que se describe a lo largo de este capítulo ha sido destacada como una forma interesante de construir compuestos heteroaromáticos por “Organic Chemistry Portal”: Taber, D. F. *Org. Chem. Highlights* **2019**, June 17.

<sup>266</sup> Coombs, T. C.; Lee, IV, M. D.; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 882-888.

<sup>267</sup> Pawlicki, M.; Latos-Grażyński, L.; Szterenber, L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5644-5653.

<sup>268</sup> Pevzner, L. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 1063-1068.

<sup>269</sup> Zhou, S.; Wu, K.-H.; Chen, C.-A.; Gau, H.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3500-3505.

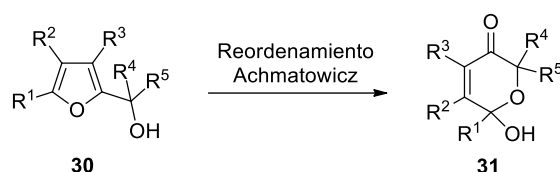
<sup>270</sup> Plutschack, M. B.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 30-33.

<sup>271</sup> Parsons, P. J.; Jones, D. R.; Padgham, A. C.; Allen, L. A. T.; Penkett, C. S.; Green, R. A.; White, A. J. *P. Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3981-3984.

<sup>272</sup> Martín-Matute, B.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5757-5766.

<sup>273</sup> Oswald, J. P.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9067-9075.

<sup>274</sup> Cottier, L.; Descotes, G.; Soro, Y. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 4285-4295.

**Tabla 10.** Síntesis de los materiales de partida **31**

<b>30</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>5</sup></b>	<b>31</b>
<b>30a</b>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	<b>31a</b>
<b>30b</b>	-H	-H	-H	-H	-H	<b>31b</b>
<b>30c</b>	-H	-H	-H	-Ph	-H	<b>31c</b>
<b>30d</b>	-H	-H	-H	- <sup>i</sup> Pr	-H	<b>31d</b>
<b>30e</b>	-H	-H	-H	-Ph	-CH <sub>3</sub>	<b>31e</b>
<b>30f</b>	-H	-H	-H	- <sup>i</sup> Pr	-CH <sub>3</sub>	<b>31f</b>
<b>30g</b>	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	<b>31g</b>
<b>30h</b>	-H	-H	-H	-Ph	-Ph	<b>31h</b>
<b>30i</b>	-H	-Ph	-H	-H	-H	<b>31i</b>
<b>30j</b>	-H	Ph-C≡C-	-H	-H	-H	<b>31j</b>
<b>30k</b>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	<b>31k</b>
<b>30l</b>	-Ph	-H	-H	-H	-H	<b>31l</b>
<b>30m</b>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	<b>31m</b>
<b>30n</b>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	<b>31n</b>
<b>30ñ</b>	-CH <sub>2</sub> OH	-H	-H	-H	-H	<b>31ñ</b>
<b>30o</b>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	<b>31o</b>

Los compuestos **31a**,<sup>275</sup> **31b**,<sup>276</sup> **31c**,<sup>277</sup> **31d**,<sup>277</sup> **31g**,<sup>277</sup> **31k**,<sup>236</sup> **31h**,<sup>278</sup> **31l**,<sup>237</sup> **31n**,<sup>279</sup> **31ñ**<sup>280</sup> y **31o**<sup>278</sup> se prepararon siguiendo procedimientos previamente descritos. Los compuestos **31e**, **31f**, **31i**, **31j** y **31m** se sintetizaron mediante reacción de Achmatowicz empleando *m*CPBA a partir de los correspondientes alcoholes furfurílicos **30** (Esquema 151).

<sup>275</sup> Yu, X.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4529-4532.

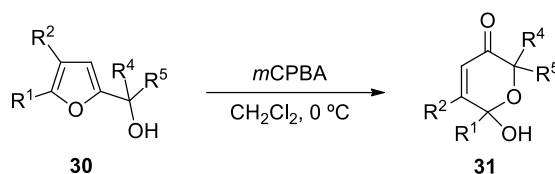
<sup>276</sup> Bartlett, M. J.; Northcote, P. T.; Lein, M.; Harvey, J. E. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5521-5532.

<sup>277</sup> Wang, H.-Y.; Yang, K.; Bennet, S. R.; Guo, S.-R.; Tang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8756-8759.

<sup>278</sup> Zhao, C.; Li, F.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1820-1824.

<sup>279</sup> Kuo, Y.-H.; Shih, K.-S. *Heterocycles* **1990**, *31*, 1941-1949.

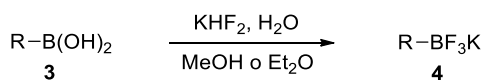
<sup>280</sup> Falenczyk, C.; Pöloth, B.; Hilgers, P.; König, B. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 348-354.



**30e, 31e**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>4</sup> = Ph, R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>  
**30f, 31f**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>4</sup> = <sup>i</sup>Pr, R<sup>5</sup> = CH<sub>3</sub>  
**30i, 31i**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = H  
**30j, 31j**, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ph-CC-, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = H  
**30m, 31m**, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = H, R<sup>5</sup> = H

### Esquema 151. Síntesis de los productos AR **31e**, **31f**, **31i**, **31j** y **31m**

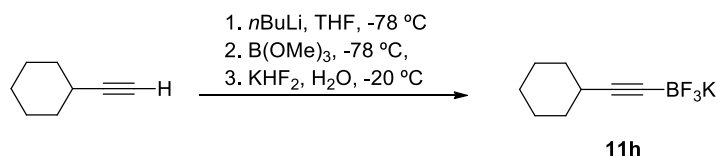
Los organotrifluoroboratos potásicos **4c**,<sup>145</sup> **4g**,<sup>281</sup> **4i**,<sup>282</sup> **4j**,<sup>145</sup> **9f**<sup>90</sup> y **9g**<sup>211</sup> se sintetizaron a partir de los correspondientes ácidos borónicos siguiendo un procedimiento previamente descrito (Esquema 152).



**3c, 4c**, R = (pMeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-CH=CH  
**3i, 4i**, R = Cl-CH<sub>2</sub>-CH=CH  
**3g, 4g**, R = Ph-CH<sub>2</sub>-CH=CH  
**3j, 4j**, R = 1-Ciclohexen-1-ilo  
**8g, 9g**, R = oMeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**8f, 9f**, R = pF-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### Esquema 152. Síntesis de los organotrifluoroboratos potásicos **4c**, **4g**, **4i**, **4j**, **9f** y **9g**

El organotrifluoroborato potásico **11h**<sup>283</sup> se sintetizó a partir del correspondiente alquino terminal siguiendo un procedimiento previamente descrito (Esquema 153).



### Esquema 153. Síntesis del organotrifluoroborato potásico **11h**

## 3.2. ESTUDIO DEL EFECTO DE DIFERENTES ACTIVANTES EN LA FUNCIONALIZACIÓN SELECTIVA DE **31a** CON ÁCIDOS BORÓNICOS Y ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Se inició la investigación tomando como material de partida el producto AR *O*-desprotegido **31a**, el cual se usó como compuesto modelo debido a su fácil accesibilidad. Además, la presencia de un grupo metilo en posición 2 permite obtener información acerca de la estereoquímica de las reacciones que se van a estudiar. En

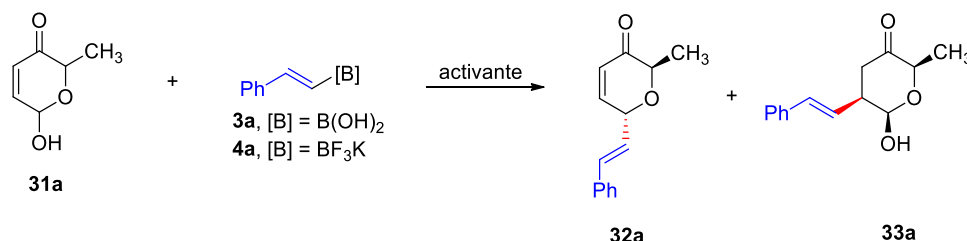
<sup>281</sup> Molander, G. A.; Ribagorda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-11149.

<sup>282</sup> Yasu, Y.; Koite, T.; Akita, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2037-2039.

<sup>283</sup> Jouvin, K.; Couty, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272-3275.

primer lugar, se procedió a estudiar funcionalización de **31a** con ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) y con *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**). Para ello, se evaluó la influencia de los seis activantes indicados inicialmente. Los resultados se recogen en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Funcionalización del producto AR **31a** con ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) y con *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**) en presencia de diferentes activantes



Entrada	3a (equiv.)	Activante (equiv.)	T (°C)	32a/33a	Rto (%) <sup>a</sup>
1	3a (1.25)	TFAA (0.30) <sup>b</sup>	t.a.	25:75	55
2	3a (1.25)	TFAA (0.30) <sup>b</sup>	60	100:0	70
3	3a (1.25)	TFAA (1.20) <sup>b</sup>	0	100:0	81
4	3a (1.20)	Ac. tartárico (1.20) <sup>c</sup>	t.a.	25:75	41
5	3a (1.20)	Ac. tartárico (1.20) <sup>c</sup>	60	45:55	47
6	3a (1.20)	Binaftol (1.20) <sup>d</sup>	t.a	38:62	13
7	3a (1.20)	Binaftol (1.20) <sup>d</sup>	60	43:57	27
8	4a (1.20)	TFAA (0.5) <sup>b</sup>	t.a.	100:0	43
9	4a (1.20)	TFAA (1.2) <sup>b</sup>	-15	100:0	90
10	4a (1.50)	HBF <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.50) <sup>e</sup>	0	100:0	75
11	4a (1.50)	HBF <sub>4</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.50) <sup>e</sup>	t.a	100:0	71
12	4a (1.20)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2) <sup>f</sup>	0	-	-
13	4a (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.0) <sup>f</sup>	0	-	-
14	4a (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.0) <sup>f</sup>	t.a.	-	-
15	4a (1.50)	Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub> (0.50) <sup>g</sup>	t.a.	0:100	82 <sup>h</sup>

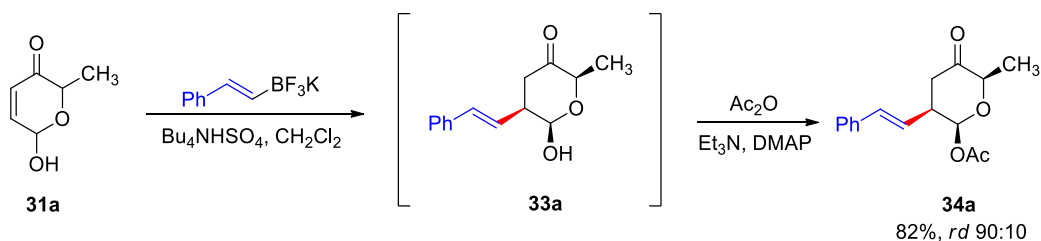
a) Rendimiento del compuesto **32aa** después de su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. b) TFAA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1h. c) Ácido tartárico (1.2 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h. d) Binaftol (1.2 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h. e) HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 15 min. f) BF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 1h. g) Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 h. h) Rendimiento del compuesto **33a** *O*-acetilado después de su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Cuando se utilizó el ácido (*E*)-2-fenilvinilborónico (**3a**) junto a cantidades subestequiométricas de TFAA a temperatura ambiente (Tabla 11, Entrada 1), se obtuvo una mezcla de los dos productos de reacción esperados: por una parte el producto *trans*-

**32a**,<sup>284</sup> en el que se formó un nuevo enlace C-C en la posición  $\gamma$  del producto AR por reemplazamiento del grupo OH, y el producto **33a**, resultado de una reacción de adición conjugada sobre la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada del producto AR. Con el objetivo de obtener selectivamente uno solo de estos dos productos, se modificaron la cantidad de TFAA y la temperatura de la reacción, lo cual permitió obtener exclusivamente el producto de sustitución directa *trans*-**32a** con buen rendimiento (Tabla 11, entradas 2-3). Cuando se utilizaron binaftol o ácido tartárico como activantes tanto a temperatura ambiente como a 60 °C, se obtuvo una mezcla de ambos productos, siendo el producto de adición conjugada **33a** el mayoritario (Tabla 11, entradas 4-7).

Con respecto a la utilización del *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**), su empleo junto con cantidades subestequiométricas de TFAA condujo exclusivamente a **32a**, si bien el rendimiento no fue muy elevado (Tabla 11, entrada 8). No obstante, éste pudo incrementarse hasta el 90% al utilizar 1.2 equivalentes de TFAA a -15 °C (Tabla 11, entrada 9). También el empleo de HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> como activante supuso la formación exclusiva del producto de sustitución directa **32a** con buen rendimiento (Tabla 11, entrada 10-11). En estos casos, al igual que ocurrió al emplear **3a** con TFAA, únicamente se obtuvo el diastereómero *trans*. Por otra parte, el empleo de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> como activador se tradujo en la descomposición del material de partida (Tabla 11, entradas 12-14). Mejores resultados se obtuvieron al emplear cantidades subestequiométricas de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>, condiciones con las que se consiguió obtener **33a** mediante la adición conjugada del fragmento estirilo sobre el doble enlace conjugado presente en **31a** de manera exclusiva (Tabla 11, entrada 15).

Lamentablemente, el compuesto **33a** no resultó suficientemente estable como para permitir su purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, por lo que no pudo ser aislado. Con objeto de obviar esta dificultad, se procedió a la acetalización *in situ* del OH hemiacetalico adicionando anhídrido acético sobre el crudo de reacción. De esta manera se consiguió, después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, obtener **34a** con un rendimiento global del 82% y con una relación diastereomérica de 90:10 (Esquema 154).<sup>285</sup>



**Esquema 154.** Adición conjugada y acetalización

<sup>284</sup> La determinación de la estereoquímica del compuesto **32a** se discute más adelante en el Epígrafe 3.7.1.

<sup>285</sup> La determinación de la estereoquímica de los compuestos **34** se discute más adelante en el Epígrafe 3.7.2.



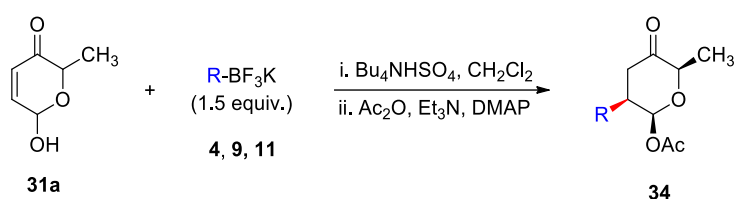
Por lo tanto, se observó que fue posible llevar a cabo la funcionalización selectiva de los productos AR mediante reacciones de adición conjugada empleando organotrifluoroboratos potásicos como reactivos.

Después de estudiar los diferentes activantes, se llegó a la conclusión de que las mejores condiciones para la sustitución estereoselectiva del OH hemiacetálico consistieron en el empleo de 1.20 equivalentes tanto de organotrifluoroborato potásico como de TFAA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 hora (Tabla 11, entrada 9). Asimismo, se concluyó que las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de adición conjugada estereoselectiva se consistieron en la utilización 1.5 equivalentes de organotrifluoroborato potásico junto a 0.5 equivalentes de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente durante 24 horas (Tabla 11, entrada 15).

### 3.3. ADICIÓN CONJUGADA ESTEREOSELECTIVA A **31a** CON ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Empleando las condiciones de reacción que resultaron más favorables para la reacción selectiva de adición conjugada entre **31a** y **4a** (Tabla 11, entrada 15), se procedió a comprobar si el procedimiento era extensible al empleo de otros organotrifluoroboratos potásicos **4**, **9** y **11** (Tabla 12).

Así, se observó que la reacción de adición conjugada sobre **31a** resultó no estar restringida únicamente al empleo de arilviniltrifluoroboratos potásicos, siendo posible la funcionalización con diversos restos alquenilo, alquinilo y heteroarilo para dar lugar a los correspondientes productos **34** con buenos rendimientos y con buenas relaciones diastereoméricas (Tabla 12, entradas 1-5). Por el contrario, la reacción fracasó al intentar introducir un resto fenilo (Tabla 12, entrada 6). Por otro lado, la utilización de ácidos borónicos en presencia de ácido tartárico también proporcionó los productos de adición conjugada **34**, aunque con una ligera disminución de la diastereoselectividad (Tabla 12, entradas 7-8).

**Tabla 12.** Síntesis diastereoselectiva de las tetrahidropiranonas **34**


Entrada	4, 9, 11	R	rd <sup>a</sup>	34 (Rto) <sup>b</sup>
1	4m		95:05	<b>34a</b> (64)
2	4j		89:11	<b>34b</b> (53)
3	9h		92:08	<b>34c</b> (79)
4	9k		87:13	<b>34f</b> (43)
5	11f		98:02	<b>34d</b> (75)
6	9a		-	-
7	3d		79:21	<b>34e</b> (62) <sup>c</sup>
8	8j		80:20	<b>34g</b> (60) <sup>c</sup>

a) Diastereoselectividad determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) del crudo de reacción. b) Rendimiento después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. c) Reacción llevada a cabo empleando los ácidos borónicos **3** (1.2 equiv.) y ácido tartárico (1.2 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.a.

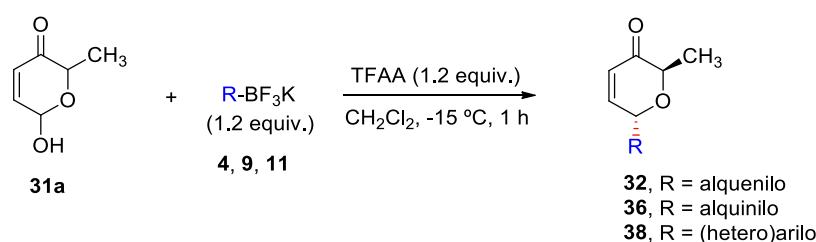
### 3.4. SUSTITUCIÓN ESTERESELECTIVA DEL HIDROXILO HEMIACETÁLICO EN 31 CON ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS

Se continuó explorando el alcance y las limitaciones en la reacción de sustitución del enlace γC-O. Para ello, se sometió a diferentes productos AR a las condiciones previamente optimizadas (Tabla 11, entrada 9). Asimismo, procedió a estudiar la reacción empleando otros organotrifluoroboratos potásicos distintos de **4a**.

### 3.4.1. Sustitución estereoselectiva del enlace $\gamma$ C-O de **31a** con diferentes organotrifluoroboratos potásicos

En primer lugar, se procedió a ensayar la reacción sobre **31a** utilizando diferentes organotrifluoroboratos potásicos (**4**, **9** o **11**). Los resultados se recogen en la Tabla 13.

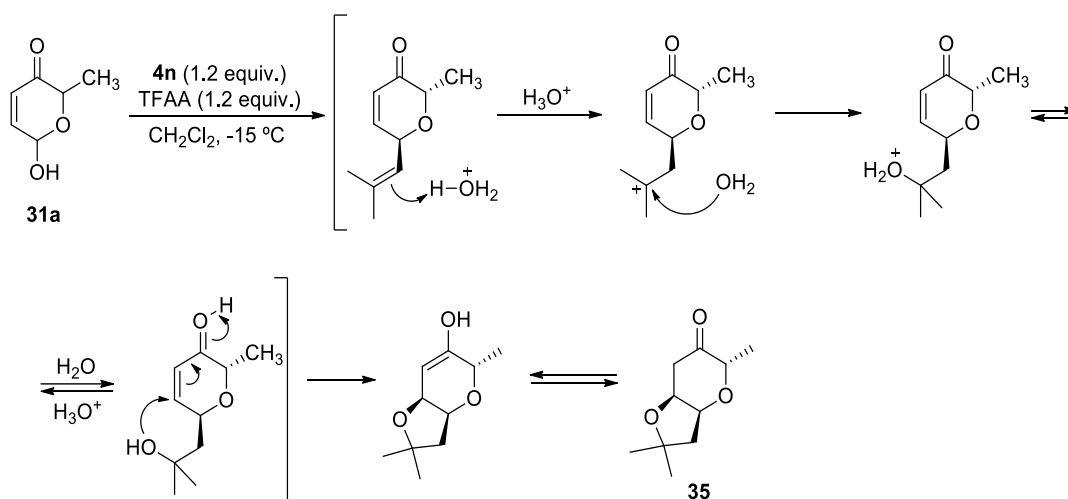
**Tabla 13.** Sustitución activada por TFAA del enlace C-O en posición  $\gamma$  en **31a** empleando los organotrifluoroboratos potásicos **4**, **9** y **11**



Entrada	4, 9, 11	R	trans/cis <sup>a</sup>	32, 36, 38 (Rto) <sup>b</sup>
1	<b>4d</b>		100:0	<b>32b</b> (95)
2	<b>4c</b>		100:0	<b>32c</b> (65)
3	<b>4i</b>		100:0	<b>32d</b> (92)
4	<b>4g</b>		100:0	<b>32e</b> (93)
5	<b>4k</b>		-	-
6	<b>4j</b>		-	-
7	<b>4m</b>			<b>35</b>
8	<b>11h</b>		85:15 100:0	<b>36a</b> (77) <b>36a</b> (72) <sup>c</sup>
9	<b>11f</b>		72:28 91:09	<b>36b</b> (83) <b>36b</b> (81) <sup>c</sup>
10	<b>11e</b>		-	-
11	<b>9a</b>		- 100:0	<b>37a</b> <b>38a</b> (85) <sup>d</sup>

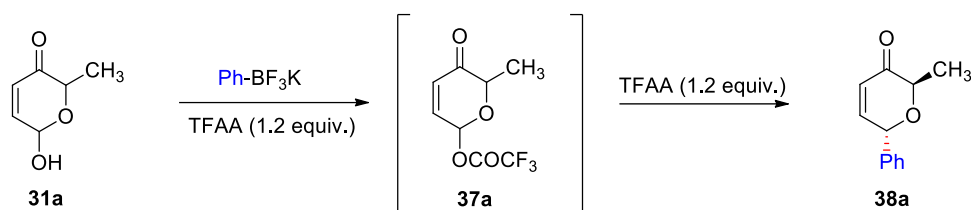
a) Diastereoselectividad determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) del crudo de reacción. b) Rendimiento después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. c) Reacción llevada a cabo a -40 °C. d) TFAA (2.4 equiv.).

Así, se comprobó que la reacción tuvo lugar también cuando la posición 4 del anillo aromático se encontraba sustituida por grupos donadores o aceptores de electrones (Tabla 13, entradas 1-2). Si bien el rendimiento disminuyó al emplear el (*E*)-2-(metoxifenil)viniltrifluoroborato potásico (**4c**), la diastereoselectividad se mantuvo. También la sustitución tuvo lugar al emplear otros alqueniltrifluoroboratos potásicos, obteniéndose **32a** y **32a** únicamente como isómeros *trans* al emplear *trans*-2-clorometilviniltrifluoroborato potásico (**4i**) y *trans*-3-fenil-1-propen-1-iltrifluoroborato potásico (**4g**) respectivamente (Tabla 13, entradas 3-4). Sin embargo, la reacción fracasó al intentar introducir restos propenilo o ciclohexenilo (Tabla 13, entradas 5-6). Cuando se utilizó 2-metil-1-propeniltrifluoroborato potásico (**4m**) se obtuvo el compuesto **35** (Esquema 155). La formación de este biciclo puede entenderse mediante la sustitución del grupo OH por el resto alquenilo en primer lugar, seguida de la hidratación de la olefina y la sucesiva reacción de oxa-Michael sobre el doble enlace de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada presente en la molécula intermedia.

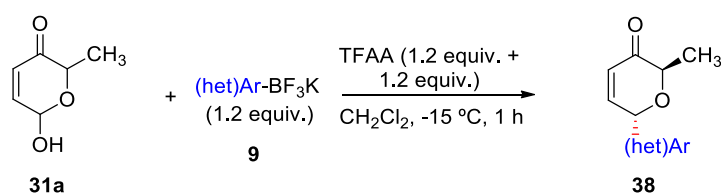


**Esquema 155.** Curso de reacción propuesto para la formación del producto bicíclico **35**

La sustitución del enlace C-O de la posición  $\gamma$  por un enlace C-C(*sp*) también tuvo éxito, dando lugar a la formación de los compuestos **36a** y **36b** con buenos rendimientos (Tabla 13, entradas 8-9). Sin embargo, debido a la mayor reactividad de los alquiltrifluoroboratos potásicos, la relación diastereomérica se vio afectada, apareciendo pequeñas cantidades del diastereómero *cis*. No obstante, la proporción del diastereómero *trans* aumentó considerablemente al repetir el experimento a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Desafortunadamente, la reacción no tuvo lugar al emplear el 1-hexiltrifluoroborato potásico (Tabla 13, entrada 10). Por último, el intento de realizar una arilación empleando feniltrifluoroborato potásico (**9a**) y 1.2 equivalentes de TFAA fracasó (Tabla 13, entrada 11), obteniéndose en este caso el material de partida con el grupo hidroxilo trifluoroacetilado (**37a**). Sin embargo, la adición de una cantidad adicional de TFAA (1.2 equiv.) condujo a la formación del producto de arilación (**38a**) con buen rendimiento y excelente diastereoselectividad (Esquema 156).


**Esquema 156.** Arilación del producto AR **31a** empleando exceso de TFAA

Empleando estas nuevas condiciones para la introducción de grupos arilo, se procedió a continuar explorando la reacción con otros (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos (Tabla 14).

**Tabla 14.** Arilación activada por TFAA del enlace C-O en posición  $\gamma$  en **31a** empleando (hetero)ariltrifluoroboratos potásicos


Entrada	9	R	<i>trans/cis</i> <sup>a</sup>	38 (Rto) <sup>b</sup>
1	9f		100:0	38b (93)
2	9c		84:16	38c (84)
3	9g		100:0	38d (55) + 38c (21)
4	9h		80:20	38e(80)
5	9j		86:14	38f (89)
6	9l		-	-

a) Diastereoselectividad determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) del crudo de reacción. b) Rendimiento después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

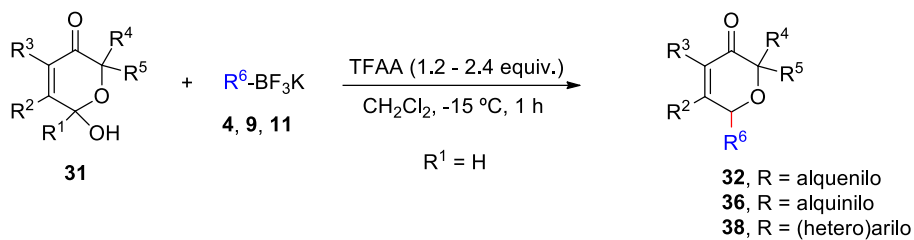
De nuevo, si bien la reacción toleró la presencia de sustituyentes tanto donadores como aceptores de electrones, la diastereoselectividad se vio mermada en algunos casos, disminuyendo hasta 84:16 al emplear 4-metoxifeniltrifluoroborato potásico (**9c**). Un cambio en la posición del sustituyente metoxilo condujo a la formación del producto esperado (**38d**), sin embargo, éste estaba acompañado de pequeñas cantidades de *trans*-**38c**, cuya formación se puede explicar a partir de una alquilación tipo Friedel-Crafts a través de la posición C-5 (activada por el grupo metoxilo) del anillo aromático de **9g**,

seguida de protodesborilación (Tabla 14, entradas 1-3). La introducción de sistemas heterocíclicos mediante esta metodología también fue posible, aunque la diastereoselectividad resultó considerablemente disminuida a la hora de insertar anillos de 2-benzofurano y 3-benzotiofeno (Tabla 14, entradas 4-5). Por último, la reacción no tuvo lugar al emplear 3-furaniltrifluoroborato potásico (Tabla 14, entrada 6).

### 3.4.2. Sustitución estereoselectiva del enlace $\gamma$ C-O de otros productos AR 31 con organotrifluoroboratos potásicos

Una vez explorado el uso de diferentes organotrifluoroboratos potásicos en la reacción, el siguiente paso fue evaluar la influencia de la presencia de sustituyentes en las múltiples posiciones del producto AR de partida. Para ello, se sometió a diferentes productos AR a las condiciones de reacción previamente optimizadas (Tabla 15).

La ausencia de sustituyentes en la posición 2 ( $R^4, R^5 = H$ ) supuso una disminución del rendimiento a la hora de introducir un resto fenilvinilo, fenilo o fenilalquinilo (Tabla 15, entradas 1-3). La reacción también tuvo lugar al tener dos grupos metilo en dicha posición ( $R^4, R^5 = CH_3$ ), obteniéndose **32g** y **38h** de nuevo con rendimientos algo menores (Tabla 15, entradas 4-5). Por el contrario, la presencia de dos grupos fenilo ( $R^4, R^5 = Ph$ ) sólo permitió la introducción del resto fenilvinilo con un rendimiento moderado (Tabla 15, entradas 6-7). Cuando en la posición 2 se dispuso únicamente de un sustituyente isopropilo ( $R^4 = iPr, R^5 = H$ ) o fenilo ( $R^4 = Ph, R^5 = H$ ) la reacción tuvo lugar con rendimientos aceptables, obteniéndose en ambos casos el isómero *trans* de manera exclusiva (Tabla 15, entradas 8-11). Sin embargo, la presencia de dos sustituyentes distintos en esa posición tuvo como consecuencia resultados contrapuestos. Por un lado, al emplear **31f** como material de partida ( $R^4 = iPr, R^5 = CH_3$ ), la sustitución tuvo lugar con buenos rendimientos, obteniéndose en todos los casos únicamente el isómero que disponía el fragmento introducido y el grupo isopropilo en diposición relativa *trans*. Sin embargo, cuando el producto AR empleado fue **31e** ( $R^4 = Ph, R^5 = CH_3$ ), se observó una disminución de la diastereoselectividad apareciendo mezclas de los isómeros *cis* y *trans* (Tabla 15, entradas 12-16). Por otro lado, la presencia de sustituyentes en la posición C-5 ( $R^2 = Ph$  o  $Ph-C\equiv C-$ ) impidió que la reacción tuviera lugar, posiblemente por impedimento estérico (Tabla 15, entradas 17-20). No obstante, la reacción toleró la presencia de sustituyentes en la posición C-4 ( $R^3 = CH_3$ ), obteniéndose **32m**, **38m** y **36e** con buenos rendimientos (Tabla 15, entradas 21-23).

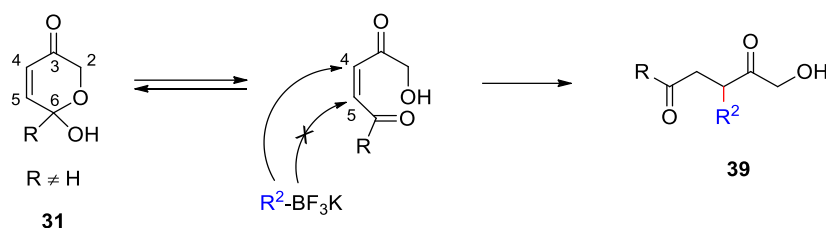
**Tabla 15.** Sustitución activada por TFAA del enlace C-O de la posición  $\gamma$  en productos AR **31** empleando organotrifluoroboratos potásicos


Ent.	31	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	4, 9, 11	R <sup>6</sup>	<i>trans</i> / <i>cis</i> <sup>a</sup>	32, 36, 38 (Rto) <sup>b</sup>
1		H	H	H	H	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	-	<b>32f</b> (60)
2	<b>31b</b>	H	H	H	H	<b>9a</b>	Ph-	-	<b>38g</b> (59) <sup>c</sup>
3		H	H	H	H	<b>11f</b>	Ph-C≡C-	-	<b>36c</b> (41)
4	<b>31g</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	-	<b>32g</b> (74)
5		H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	<b>9a</b>	Ph-	-	<b>38h</b> (54) <sup>c</sup>
6	<b>31h</b>	H	H	Ph	Ph	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	-	<b>32h</b> (44)
7		H	H	Ph	Ph	<b>9a</b>	Ph-	-	-
8	<b>31c</b>	H	H	Ph	H	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	100:0	<b>32i</b> (65)
9		H	H	Ph	H	<b>9a</b>	Ph-	100:0	<b>38i</b> (57) <sup>c</sup>
10	<b>31d</b>	H	H	<sup>i</sup> Pr	H	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	100:0	<b>32j</b> (69)
11		H	H	<sup>i</sup> Pr	H	<b>9a</b>	Ph-	100:0	<b>38j</b> (62) <sup>c</sup>
12	<b>31f</b>	H	H	<sup>i</sup> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	100:0	<b>32k</b> (85)
13		H	H	<sup>i</sup> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>9a</b>	Ph-	100:0	<b>38k</b> (58) <sup>c</sup>
14		H	H	<sup>i</sup> Pr	CH <sub>3</sub>	<b>11f</b>	Ph-C≡C-	100:0	<b>36d</b> (82)
15	<b>31e</b>	H	H	Ph	CH <sub>3</sub>	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	72:22	<b>32l</b> (71)
16		H	H	Ph	CH <sub>3</sub>	<b>9a</b>	Ph-	75:25	<b>38l</b> (56) <sup>c</sup>
17	<b>31i</b>	Ph	H	H	H	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	-	-
18		Ph	H	H	H	<b>9a</b>	Ph-	-	-
19	<b>31j</b>	Ph-C≡C	H	H	H	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	-	-
20		Ph-C≡C	H	H	H	<b>9a</b>	Ph-	-	-
21		H	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>4a</b>	Ph-CH=CH-	-	<b>32m</b> (80)
22	<b>31o</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>9a</b>	Ph-	-	<b>38m</b> (47) <sup>c</sup>
23		H	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>11f</b>	Ph-C≡C-	-	<b>36e</b> (95)

a) La diastereoselectividad se determinó al inspeccionar el espectro de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) del crudo de reacción. b) Rendimiento después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. c) TFAA (2.4 equiv.).

### 3.5. ADICIÓN REGIOSELECTIVA DE ORGANOTRIFLUOROBORATOS POTÁSICOS A LA POSICIÓN 4 DE LOS PRODUCTOS AR

Los resultados obtenidos cuando el carbono C-6 presentaba sustitución ( $R^1 \neq H$ ) fueron totalmente distintos. En este caso, la reacción transcurrió mediante un camino completamente diferente, que consistió en la adición al carbono de la posición 4 del anillo de piranulosa, dando lugar a la formación los compuestos de cadena abierta **39**. Para que esto sea posible, la adición conjugada debe producirse sobre el compuesto de cadena abierta (en equilibrio con el producto AR), lo cual justificaría que la posición 4 sea reactiva como aceptora de Michael (Esquema 157).



**Esquema 157.** Formación regioselectiva de los productos **39** por adición conjugada sobre la forma de cadena abierta de los productos AR

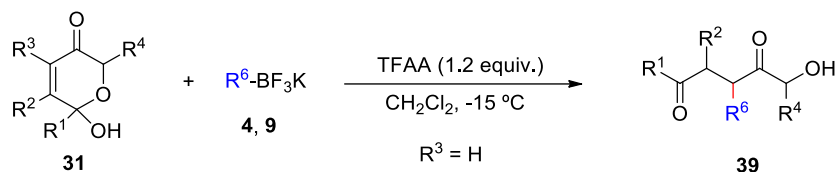
Adicionalmente, se observó que la reacción tenía lugar de manera regioselectiva,<sup>286</sup> sin observarse la formación del producto de adición conjugada sobre la posición 5, también reactiva como aceptora de Michael en la forma abierta. De este modo se pudieron obtener 1,4-dicetonas, compuestos que han recibido una considerable atención en la literatura reciente debido a su utilización en la preparación de ciclopentenonas y heterociclos de cinco y seis eslabones.<sup>287</sup> Así, empleando esta metodología, se sintetizaron varios compuestos **39** a partir de diferentes productos AR  $\gamma$ -sustituidos (Tabla 16).

La presencia de grupos metilo y fenilo en la posición 6 del producto AR permitió la obtención de las correspondientes 1,4-dicetonas **39**, las cuales poseían restos arilo o alqueno en posición 3 provenientes del organotrifluoroborato potásico empleado (Tabla 16, entradas 1-7). Al hacer reaccionar *trans*-estiriltrifluoroborato potásico (**4a**) con los productos AR **31m** y **31n**, con un sustituyente metilo en las posiciones 5 y 2 respectivamente, se obtuvo una mezcla de los dos diastereómeros posibles en ambos casos (Tabla 16, entradas 8-9). Por último, la reacción sobre **31ñ**, cuya posición  $\gamma$  se encontraba sustituida por un grupo  $CH_2OH$  no tuvo lugar (Tabla 16, entrada 10).

<sup>286</sup> La determinación de la regioquímica presente en la formación de los compuestos **39** se discute más adelante en el Epígrafe 3.7.5.

<sup>287</sup> (a) Stepherson, J. R.; Fronczek, F. R.; Kartika, R. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2300-2303. (b) Yin, H.; Nielsen, D. U.; Johansen, M. K.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. *ACS Catal.* **2016**, 6, 2982-2987. (c) Luo, J.; Jiang, Q.; Chen, H.; Tang, Q. *RSC Adv.* **2015**, 5, 67901-67908. (d) Zhang, F.; Du, P.; Chen, J.; Wang, H.; Luo, Q.; Wan, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1932-1935. (e) Parida, B. B.; Das, P. P.; Niocel, M.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1780-1783.

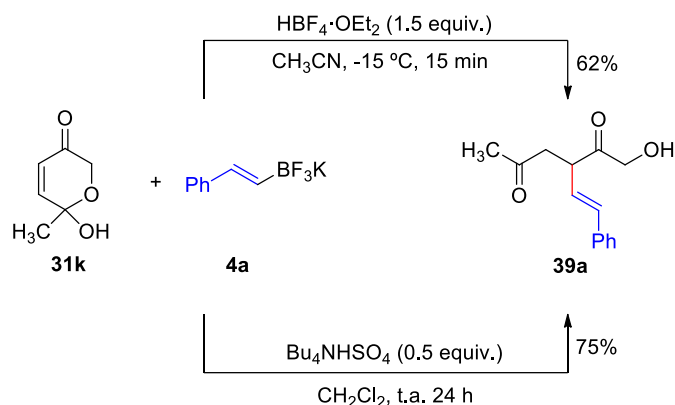


**Tabla 16.** Transformación de los productos AR  $\gamma$ -sustituidos en los compuestos **39** por reacción con organotrifluoroboratos potásicos


Entrada	31	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	4, 9	R <sup>6</sup>	39 (Rto) <sup>a</sup>
1	<b>31k</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	<b>4a</b>		<b>39a</b> (80)
2		CH <sub>3</sub>	H	H	<b>9a</b>		<b>39b</b> (45)
4	<b>31l</b>	Ph	H	H	<b>4a</b>		<b>39c</b> (82)
5		Ph	H	H	<b>9a</b>		<b>39d</b> (81)
6		Ph	H	H	<b>9c</b>		<b>39e</b> (76)
7		Ph	H	H	<b>4g</b>		<b>39f</b> (77)
8	<b>31m</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<b>4a</b>		<b>39g</b> (80) <sup>b</sup>
9	<b>31n</b>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	<b>4a</b>		<b>39h</b> (66) <sup>b</sup>
10	<b>31ñ</b>	CH <sub>2</sub> OH	H	H	<b>4a</b>		-

a) Rendimiento después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. b) Rendimiento de la mezcla de diastereómeros después de purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Con el objetivo de estudiar un posible cambio en el curso de reacción al emplear diferentes activantes sobre estos sustratos iniciales, se repitió el experimento utilizando distintas condiciones. Sin embargo, al hacer reaccionar **31k** con (*E*)-2-fenilviniltrifluoroborato potásico (**4a**) empleando HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> o Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> se obtuvo nuevamente **39a** con rendimientos del 62% y el 75% respectivamente (Esquema 158).



**Esquema 158.** Reacción entre **31k** y **4a** en presencia de otros activantes

### 3.6. TRANSFORMACIÓN DE LOS COMPUESTOS **33** Y **39** EN LOS PIRROLES ALTAMENTE FUNCIONALIZADOS **40** y **41**

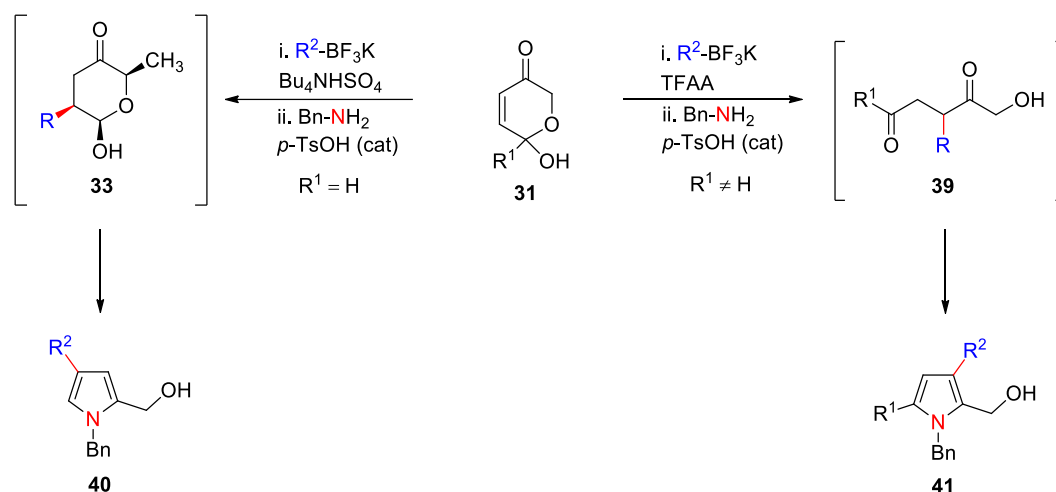
El pirrol es uno de los heterociclos más importantes debido a su elevada presencia en una gran cantidad de compuestos naturales con propiedades relevantes tanto en farmacología como en ciencia de materiales.<sup>288</sup> Se encuentra presente como parte del esqueleto de moléculas más grandes con importantes propiedades biológicas. Por ejemplo, está presente en la clorofila, en la vitamina B<sub>12</sub> o en el grupo hemo, además de formar parte del esqueleto de una gran cantidad de alcaloides. Asimismo, su esqueleto aparece en compuestos interesantes dentro de la industria de materiales, como por ejemplo en polímeros conductores, cromóforos, sistemas electrónicos o sensores de compuestos orgánicos en fase gaseosa.<sup>289</sup>

Debido a las importantes propiedades que presenta este heterociclo, las cuales se traducen en una gran cantidad de aplicaciones potencialmente interesantes, se ha procedido a evaluar la posibilidad de transformar algunos de los productos finales obtenidos a través de la metodología desarrollada a lo largo de este capítulo en pirroles densamente funcionalizados, empleando para ello un procedimiento de tipo *one-pot*, sin la necesidad de aislar los compuestos intermedios **33** y **39** (Esquema 159).

Tal y como se ha expuesto durante el presente capítulo, la reacción de los productos AR **31** con organotrifluoroboratos potásicos **4** en presencia de cantidades subestequiométricas de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  condujo a la formación de los hemiacetales funcionalizados **33**, cuyo aislamiento no resultó posible.

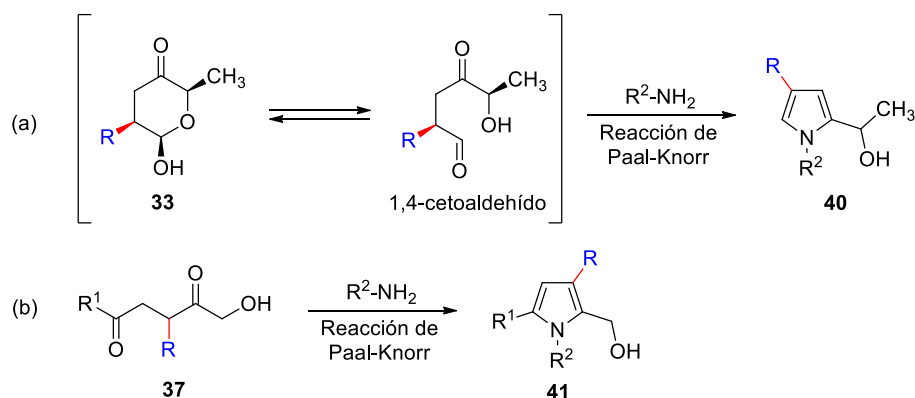
<sup>288</sup> Para una revisión reciente, véase, por ejemplo: (a) Tzankova, D.; Vladimirova, S.; Peikova, L.; Georgieva, M. *J. Chem. Technol. Metall.* **2018**, *53*, 451-464. (b) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 498-500. (c) Gholap, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 13-31. (d) Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233-15266. (e) Mohamed, M. S.; Fathallah, S. S. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2014**, *11*, 477-507. (f) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, L. G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411-545.

<sup>289</sup> Véase referencia 288f y referencias citadas.



**Esquema 159.** Síntesis *one-pot* de los pirroles **40** y **41**

El equilibrio presente entre los productos **33** y sus correspondientes compuestos de cadena abierta permitía disponer de compuestos 1,4-dicarbonílicos (1,4-cetoaldehídos en este caso). La adición de una amina junto con cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico al medio de reacción permitió la formación de pirroles mediante reacción de Paal-Knorr (Esquema 160a),<sup>290</sup> la cual constituye una de las formas más comunes de obtener heterociclos de cinco eslabones a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos.



**Esquema 160.** Equilibrio entre los productos **33** y 1,4-cetoaldehídos. Reacción de Paal-Knorr con aminas

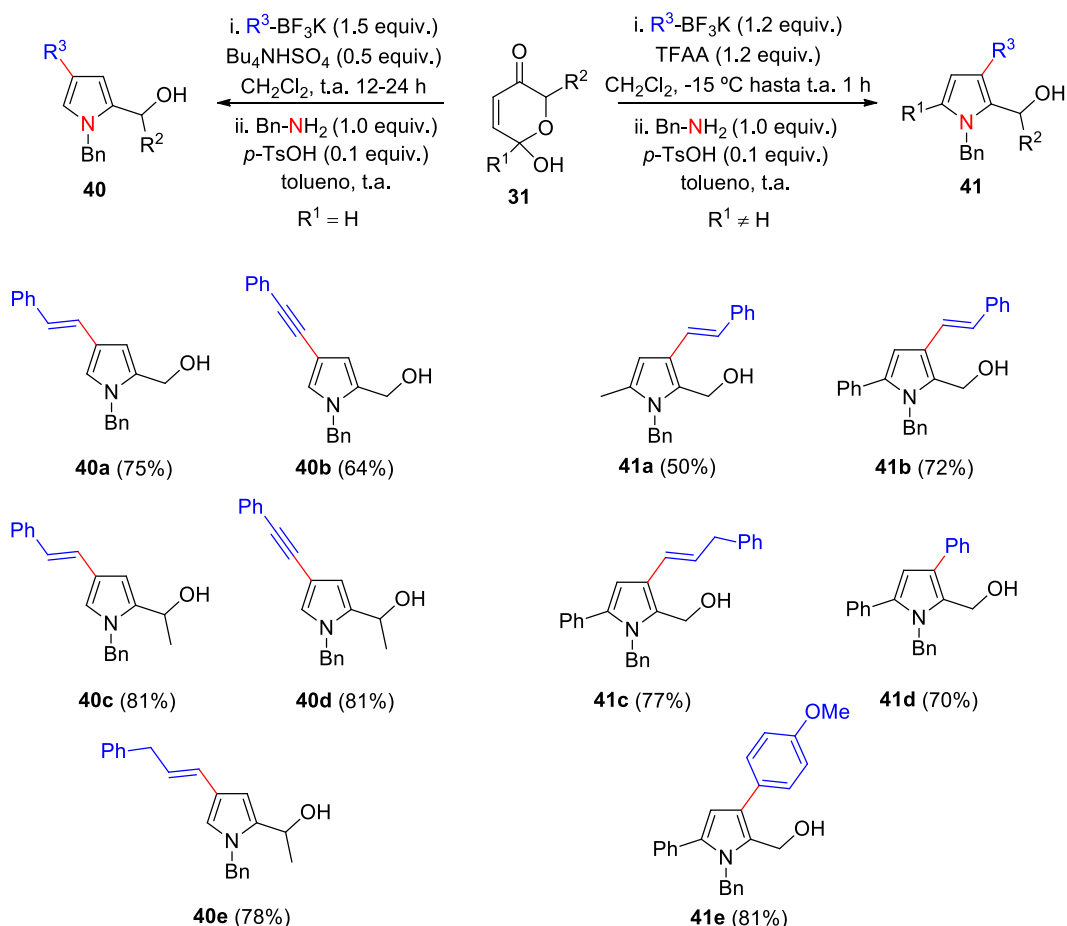
Del mismo modo, las 1,4-dicetonas **39** también permitieron sintetizar pirroles en presencia de aminas y cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 160b).

Cabe destacar la tolerancia a la presencia del grupo OH libre en ambas transformaciones, así como la disposición relativa complementaria del sustituyente R y de la cadena hidroxialquílica en los pirroles **40** (disposición relativa 2,4) y **41**

<sup>290</sup> Khaghaninejad, S.; Heravi, M. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2014**, *111*, 95-146.

(disposición relativa 2,3), lo que abre un abanico significativo de posibilidades a la hora de preparar pirroles diferentemente sustituidos.

Haciendo uso de esta nueva metodología, se sintetizaron un conjunto de pirroles altamente funcionalizados (Figura 33). Entre los ejemplos preparados, se obtuvieron pirroles  $\beta$  sustituidos en las posiciones 3 o 4 por grupos alquenilo, arilo o alquinilo con buenos rendimientos.



**Figura 33.** Transformación de los productos AR  $\gamma$ -sustituidos en los compuestos **40** y **41** por reacción con organotrifluoroboratos potásicos

### 3.7. ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS **32**, **34**, **36**, **38**, **39**, **40** Y **41**

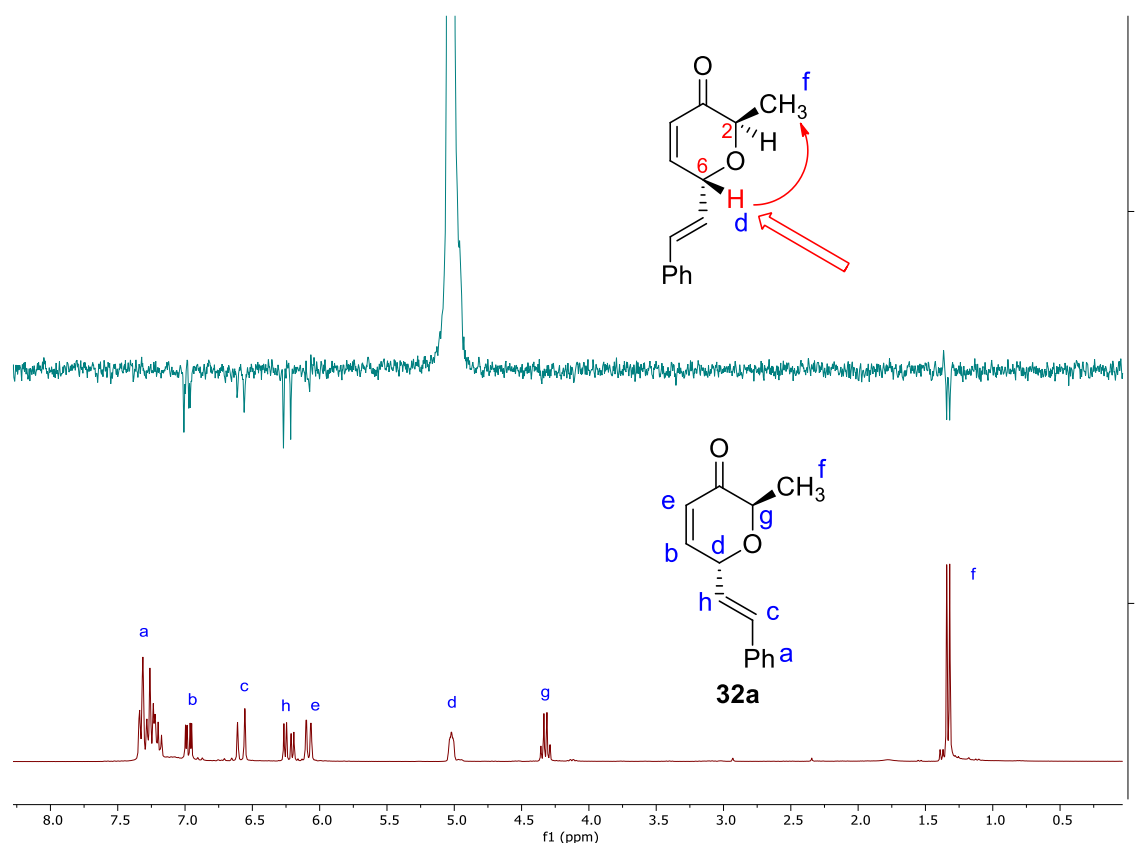
#### 3.7.1. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **32**, **36** y **38**

La estereoquímica de los compuestos **32**, **36** y **38** se determinó realizando experimentos NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) a los compuestos **32a**, **36b**, **38a**, **38k** y **38l** (diastereómero minoritario).

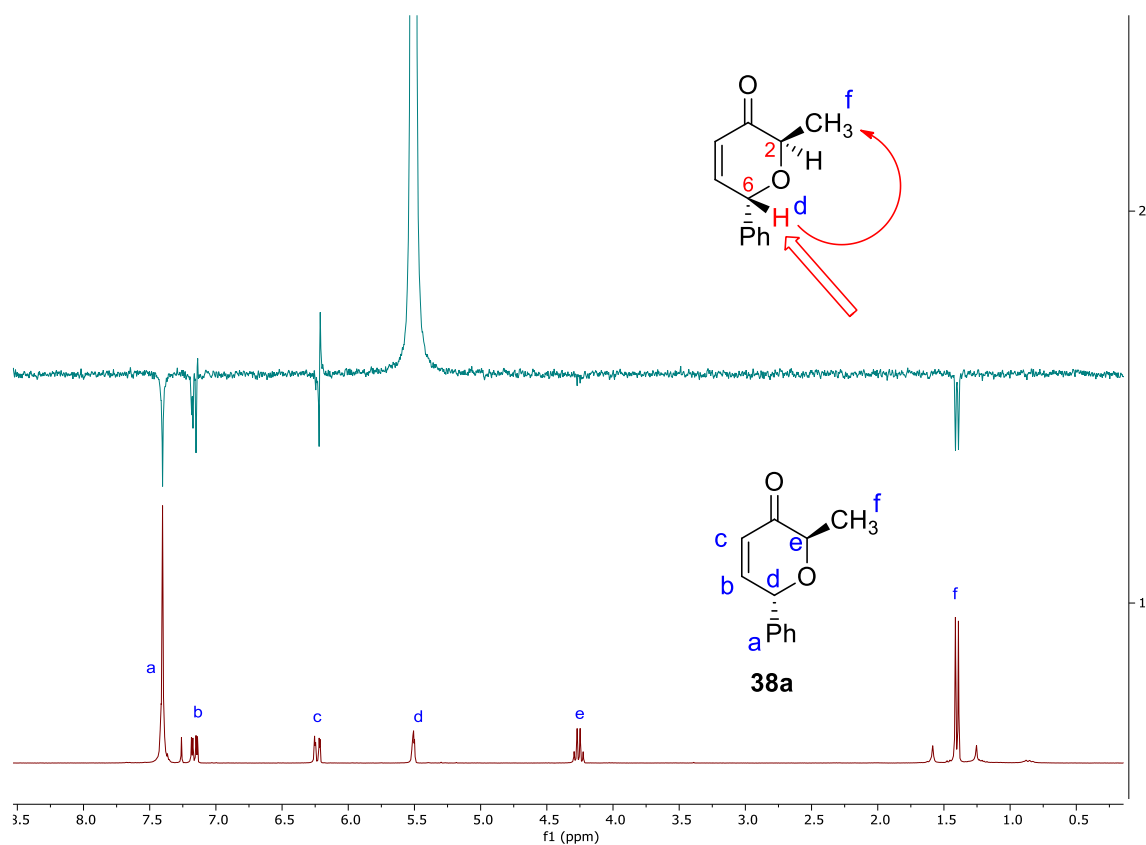
Cuando se irradió el H en posición 6 en los compuestos **32a** (fragmento alquénilo introducido), **38a** (fragmento arilo introducido) y **36b** (fragmento alquinilo introducido) (señal d), se observó efecto NOE con el doblete en torno a 1.40 ppm (señal f), correspondiente al grupo metilo en posición 2 (Figuras 34-36). Este resultado indica que el átomo de hidrógeno irradiado y el grupo metilo se encontraban en el mismo lado del plano y, por lo tanto, la disposición relativa entre la cadena de alquénilo, arilo o alquinilo introducida y el grupo metilo era *trans*.

Cuando se irradió el H 6 en el compuesto **38k** (señal d), se observó efecto NOE con las señales correspondientes al grupo isopropilo (señales e, g y h), sin embargo, no se apreció efecto NOE con el grupo metilo (señal f). Este resultado indicó una disposición en el mismo lado del plano entre el hidrógeno irradiado y el grupo isopropilo y, por consiguiente, una disposición relativa *trans* entre los grupos fenilo e isopropilo (Figura 37).

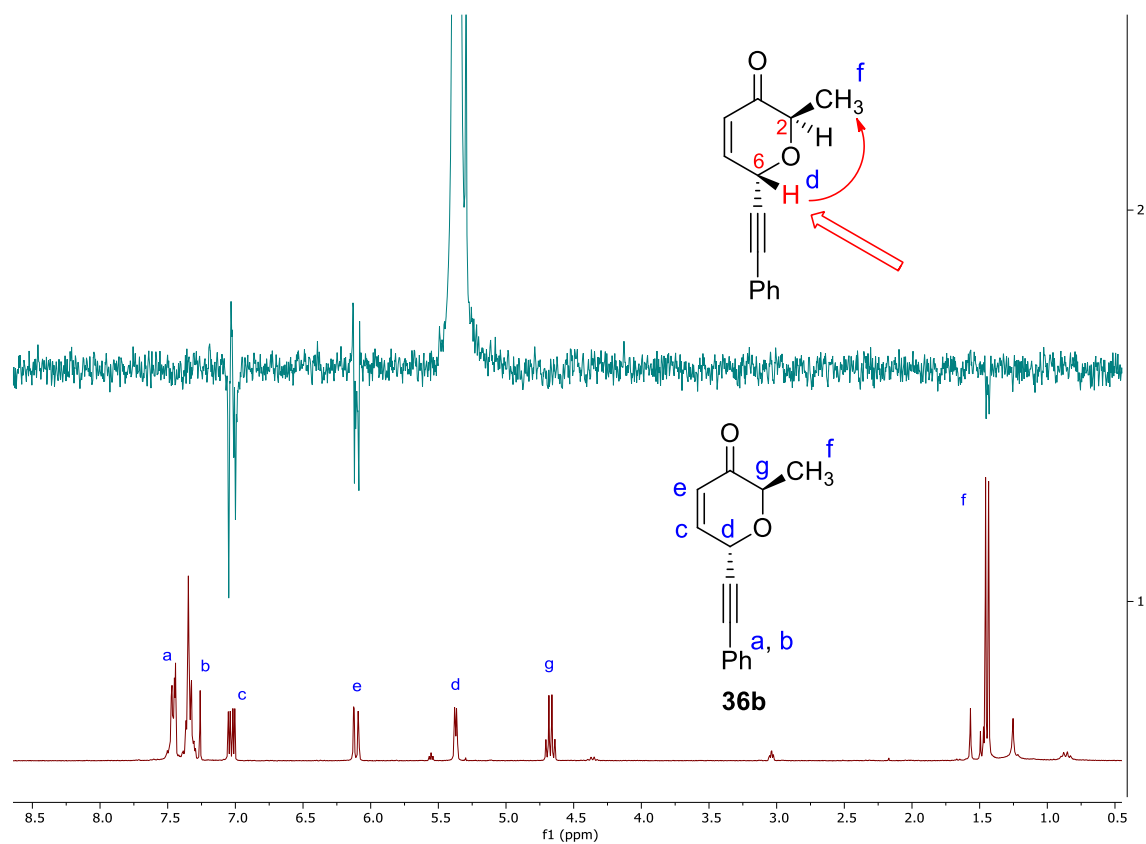
Al irradiar el H presente en la posición 6 del isómero minoritario del compuesto **38l** (señal d), se observó que éste presentaba efecto NOE con el singlete a 1.87 ppm (señal e), correspondiente al grupo metilo en posición 2. Este resultado indicó que el isómero minoritario disponía de los dos grupos fenilo en el mismo lado del plano y, por lo tanto, el isómero mayoritario era aquél que presentaba los dos grupos fenilo en una disposición relativa *trans* (Figura 38).



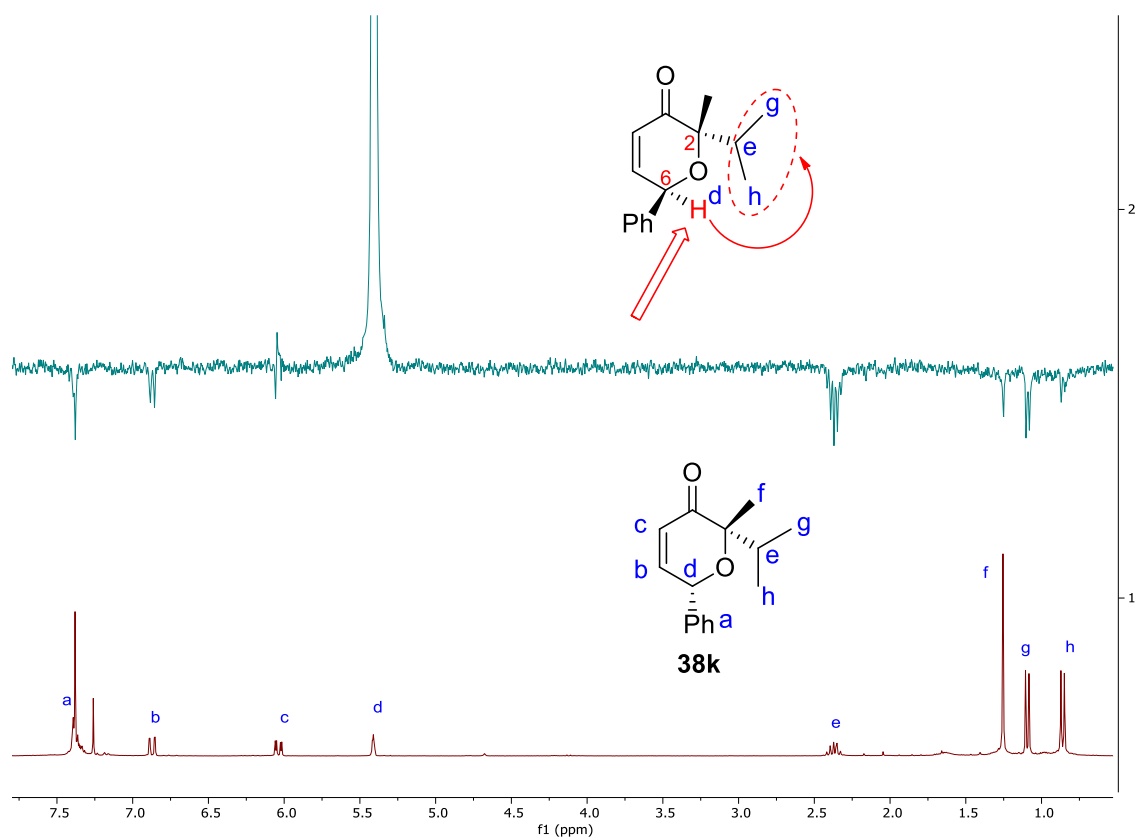
**Figura 34.** Experimento NOE (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) realizado sobre el compuesto **32a**



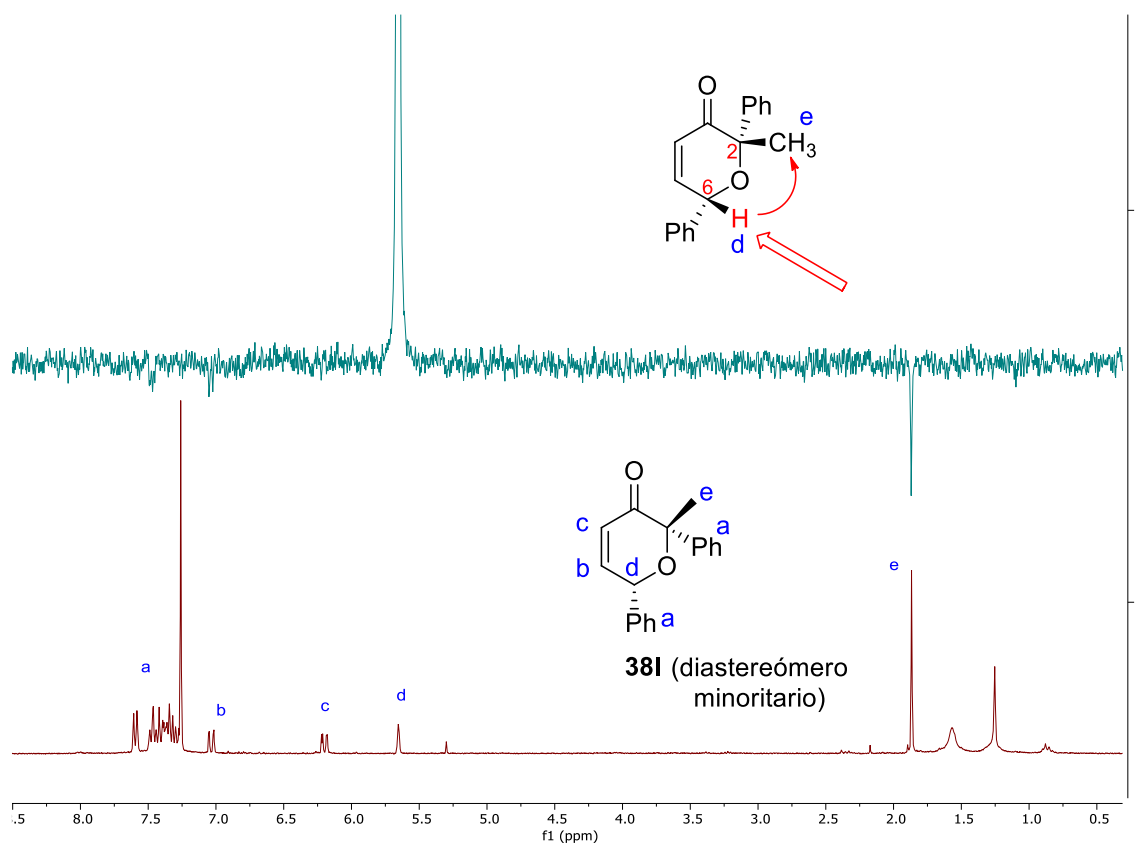
**Figura 35.** Experimento NOE (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) realizado sobre el compuesto **38a**



**Figura 36.** Experimento NOE (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) realizado sobre el compuesto **36b**



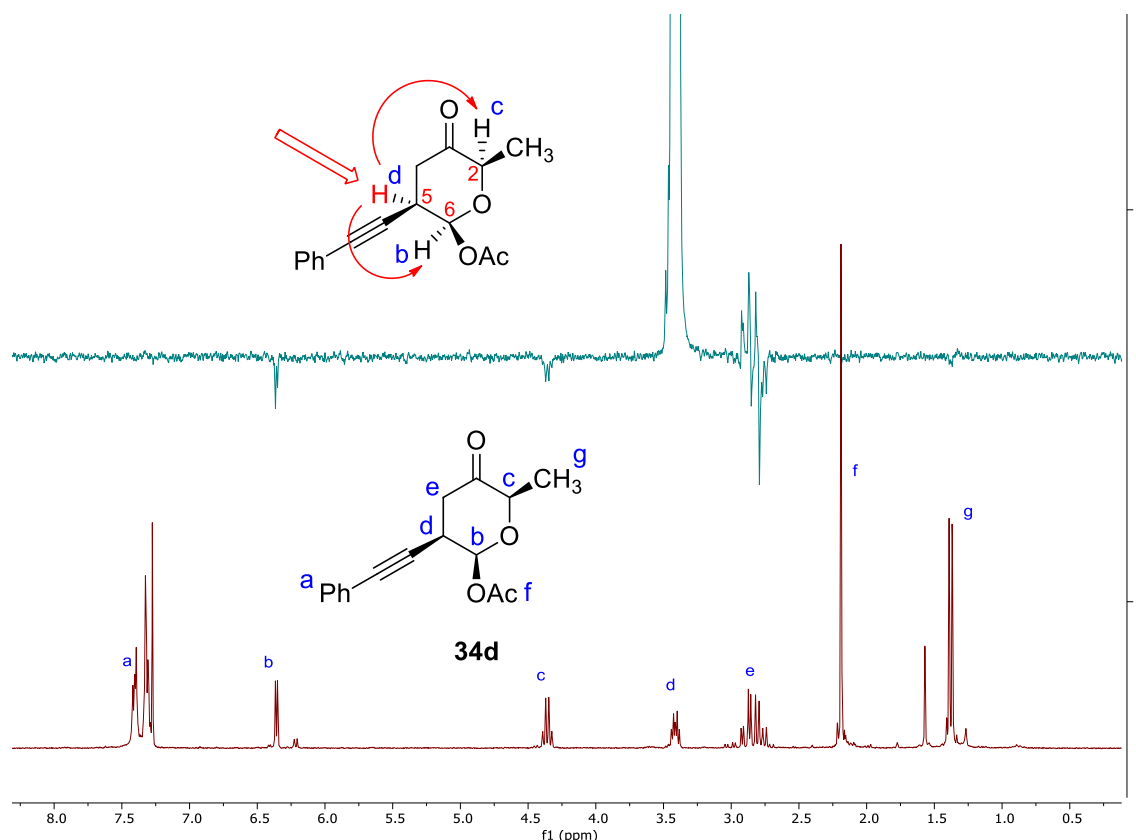
**Figura 37.** Experimento NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **38k**



**Figura 38.** Experimento NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) realizado sobre el diastereómero minoritario del compuesto **38l**

### 3.7.2. Determinación de la estereoquímica de los compuestos **34**

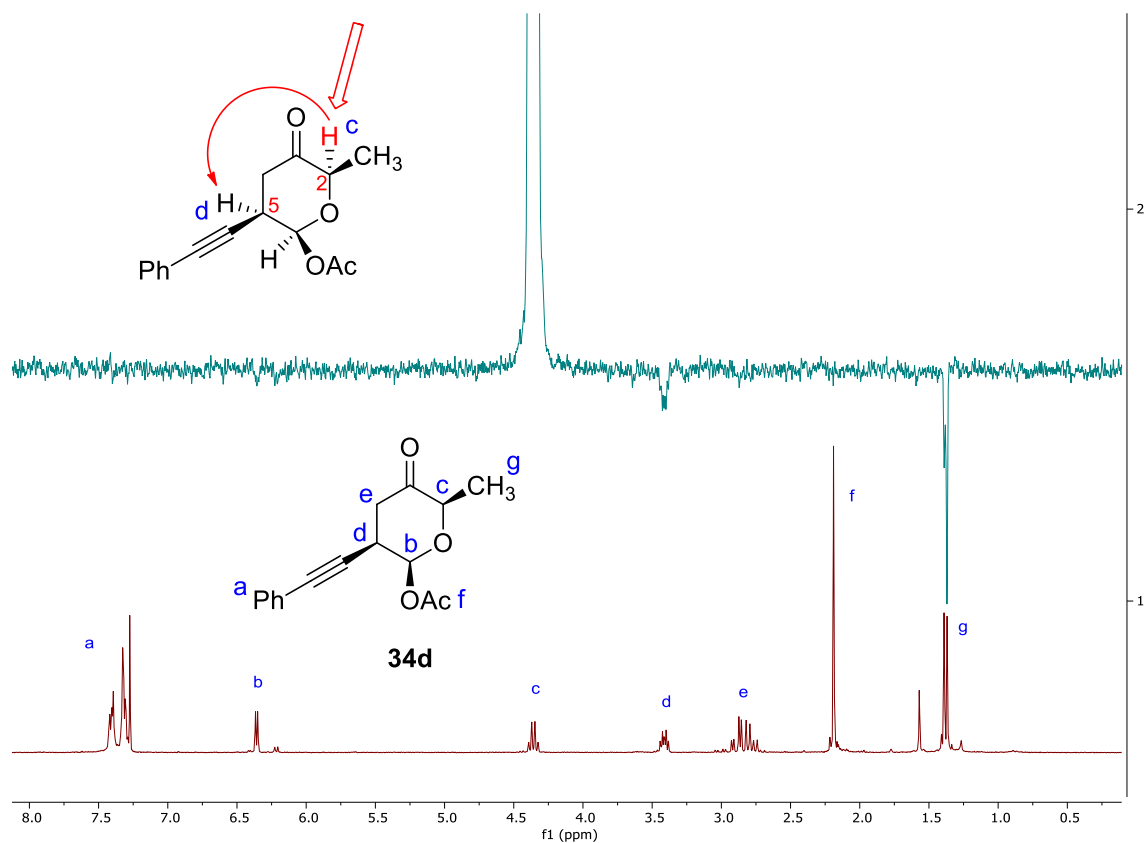
La estereoquímica de los compuestos **34** se determinó mediante experimentos NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) realizados sobre **34d**. Cuando se irradió el hidrógeno en posición 5 (señal d), se observó efecto NOE con los protones presentes en las posiciones 2 (señal c) y 6 (señal b). Esta información indicó que dichos tres átomos de hidrógeno se encontraban próximos y, por lo tanto, los sustituyentes metilo, acetoxilo y fenilalquinilo se encontraban en una disposición relativa *cis*, *cis* (Figura 39).



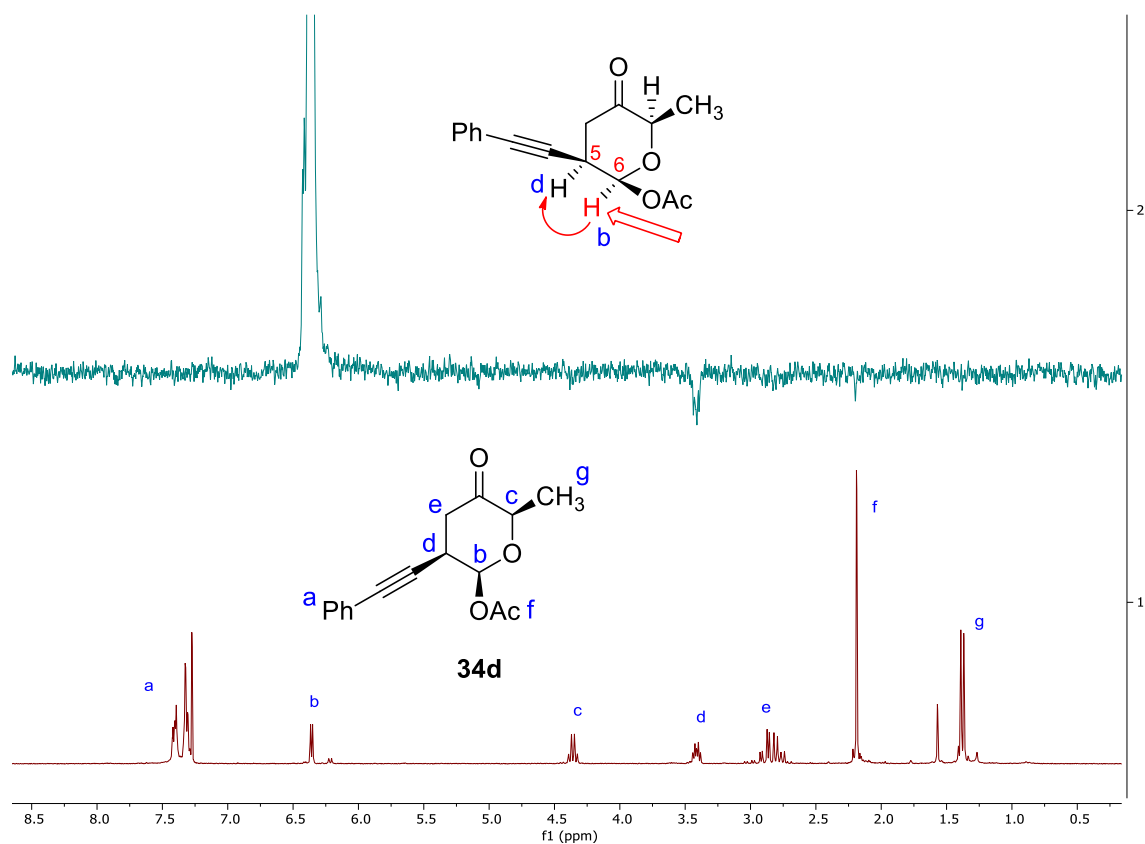
**Figura 39.** Experimento NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **34d**

Con el objetivo de confirmar los resultados obtenidos se procedió a irradiar otros núcleos. Así, al irradiar el hidrógeno en posición 2 (señal c), se observó NOE con el hidrógeno en posición 5 (señal d), corroborando la disposición *cis* previamente encontrada para estos dos núcleos (Figura 40). Por último, en la irradiación del hidrógeno acetálico (señal b) se observó efecto NOE por parte del núcleo presente en la posición 5 (señal d), de nuevo confirmando la disposición *cis* entre la cadena de fenilalquinilo y el grupo acetoxilo (Figura 41).





**Figura 40.** Experimento NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **34d**

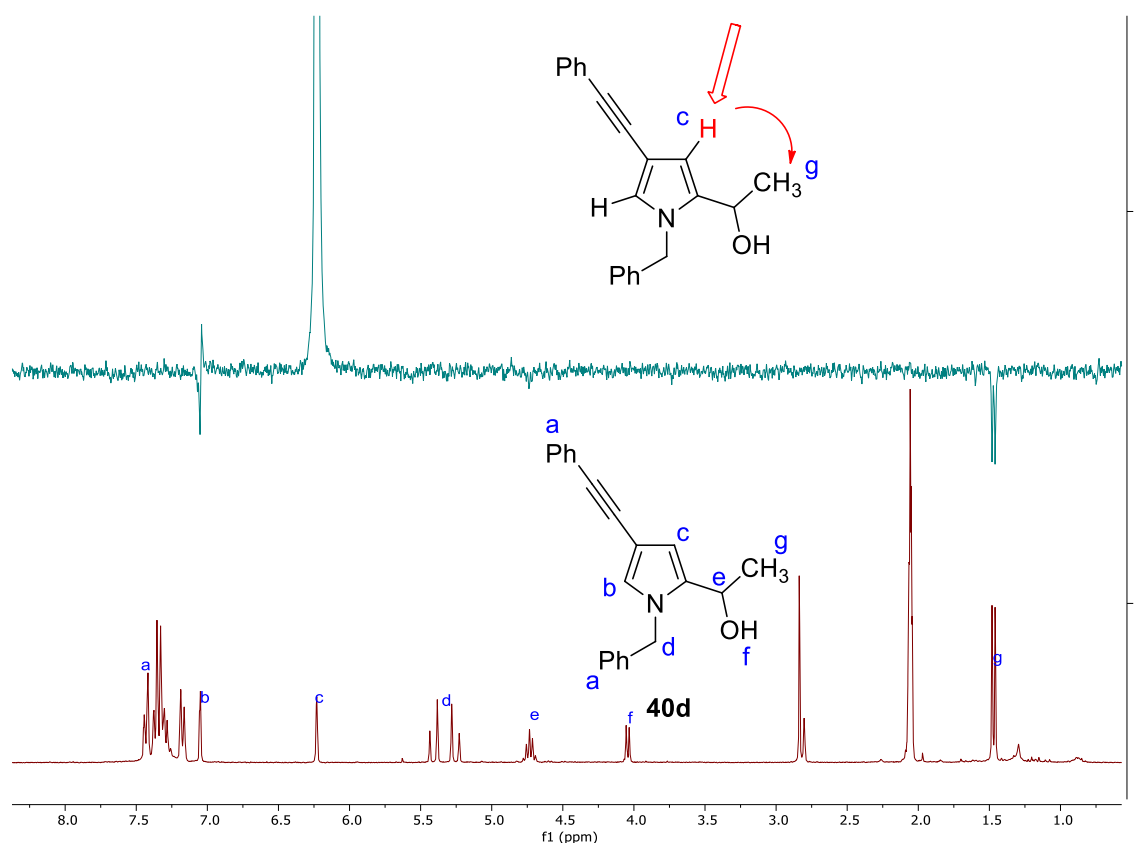


**Figura 41.** Experimento NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **34d**

### 3.7.3. Determinación estructural de los pirroles 40

La estructura de los pirroles **40** se determinó al evaluar la posición del sustituyente en  $\beta$ . Para ello, se procedió a realizar experimentos NOE (Acetona- $d^6$ , 300 MHz) sobre el pirrol **40d**. También se obtuvo información acerca de la posición del sustituyente en  $\beta$  al evaluar el valor de las constantes de acoplamiento entre los dos protones aromáticos de **40d**.

Al irradiar el hidrógeno aromático que aparece a 6.23 ppm (señal c), se observó efecto NOE con el grupo metilo (señal g) de la cadena hidroxialquílica (Figura 42). Adicionalmente, los dos protones aromáticos que aparecen como dobletes a 7.05 y 6.23 ppm mostraron una constante de acoplamiento  $J = 1.50$  Hz. Este valor es cercano al tabulado para el acoplamiento entre dos hidrógenos en las posiciones 1,3 en el anillo de pirrol ( $^4J = 1.4$  Hz) frente al que existe para dos hidrógenos en las posiciones 1,2 ( $^3J = 2.7$  Hz).<sup>291</sup> Por lo tanto, ambos resultados confirman una disposición relativa 2,4 entre el sustituyente en  $\beta$  y la cadena de hidroxialquilo. Esta información es consecuente con la formación de los compuestos **33** mediante adición conjugada sobre la posición 5 del producto AR **31**.

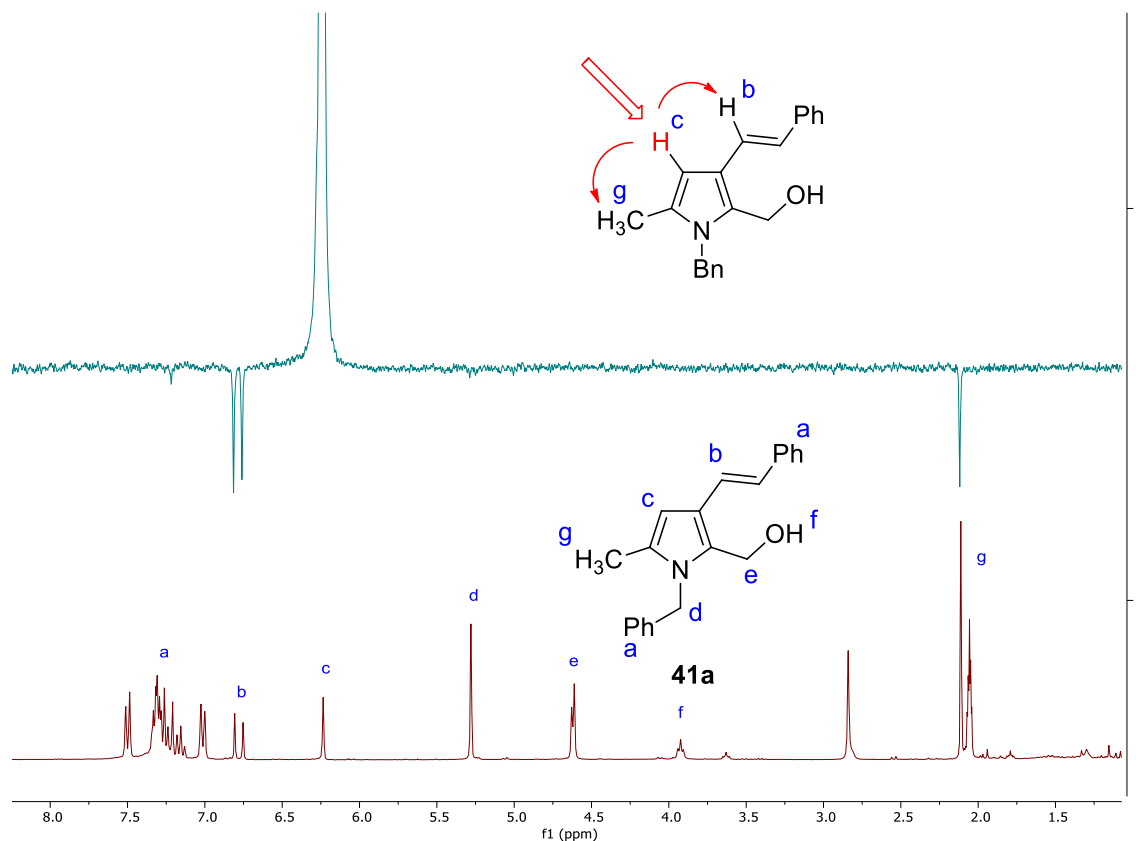


**Figura 42.** Experimento NOE (Acetona- $d^6$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **40d**

<sup>291</sup> Pinto, D. C. G. A.; Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S. *Recent Research Developments in Heterocyclic Chemistry* **2007**, cap. 8 - Advanced RMN techniques for structural characterization of heterocyclic structures, 397-475.

### 3.7.4. Determinación estructural de los pirroles 41

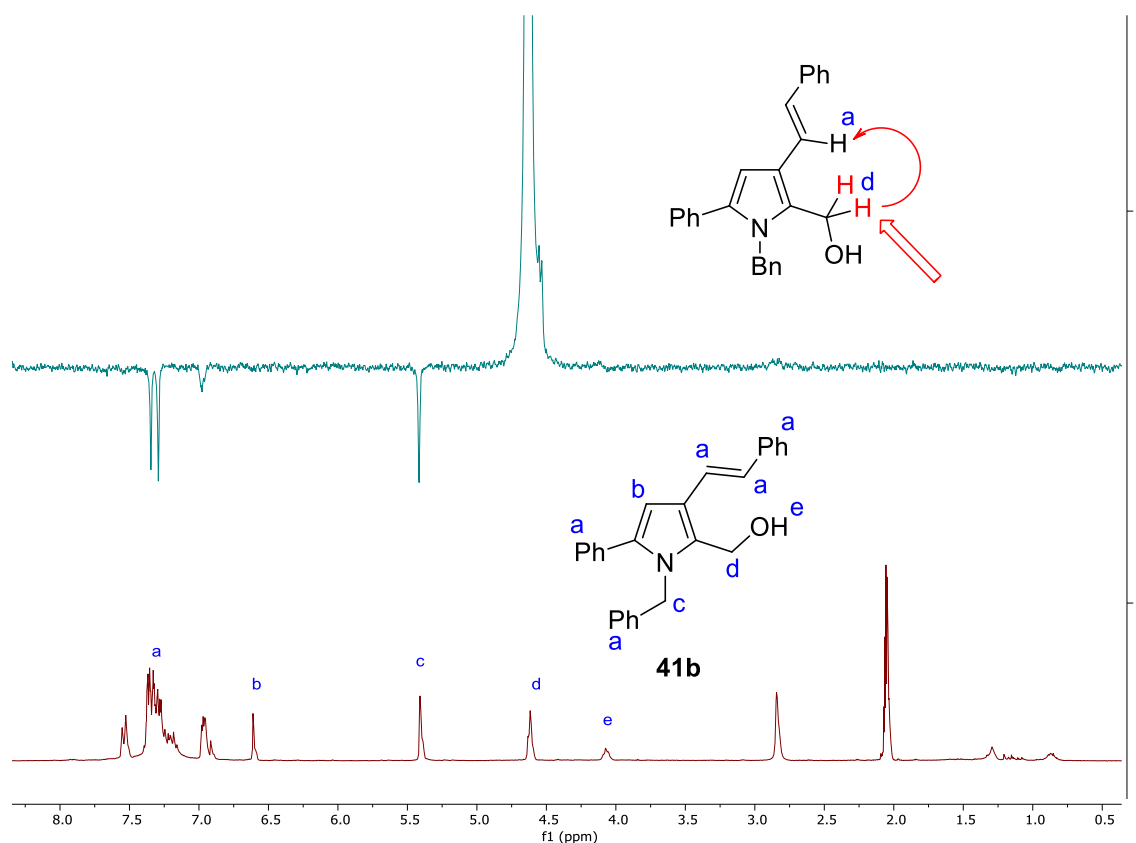
La estructura de los pirroles **41** se determinó al evaluar la posición del sustituyente en  $\beta$ . Para ello, se procedió a realizar experimentos NOE ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) sobre los pirroles **41a** y **41b**. Tal y como se puede apreciar en la Figura 43, cuando se irradió el hidrógeno aromático del anillo de pirrol de **41a** (señal c), se observó correlación NOE con el hidrógeno del doble enlace (señal b) y con el grupo metilo (señal g).



**Figura 43.** Experimento NOE ( $\text{Acetona-}d^6$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **41a**

La interacción NOE con el hidrógeno olefínico no aportó información, pues dicha cadena y el hidrógeno aromático se encontrarían contiguos en ambos pirroles regioisómeros. Sin embargo, el efecto NOE observado con el grupo metilo sí fue concluyente, confirmando que la cadena de fenilalquenilo se disponía de manera contigua al sustituyente hidroximetilo.

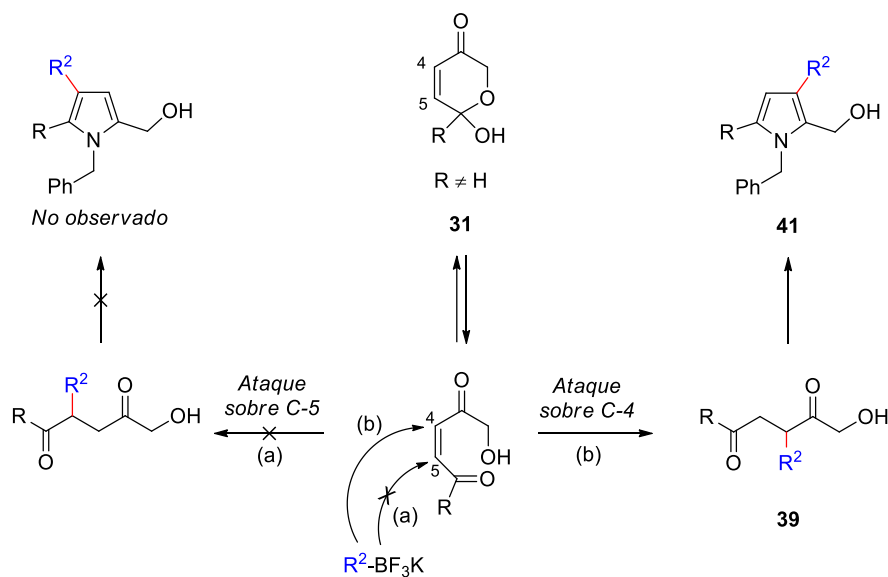
La misma conclusión se extrajo al realizar experimento NOE ( $\text{Acetona-}d^6$ , 300 MHz) sobre el pirrol **41b** (Figura 44). En este caso, al irradiar el  $\text{CH}_2$  del sustituyente hidroximetilo se observó efecto NOE con el hidrógeno de la olefina (señal a 7.32 ppm, doblete con  $J = 16.2$  Hz) lo cual confirmó una disposición contigua entre los sustituyentes hidroximetilo y fenilalquenilo. De nuevo, este resultado permitió confirmar que la funcionalización se había producido de manera regioselectiva sobre el carbono en posición adyacente al grupo de hidroximetilcarbonilo (posición C-4 del compuesto de cadena cerrada **31**).



**Figura 44.** Experimento NOE (Acetona- $d_6$ , 300 MHz) realizado sobre el compuesto **41b**

### 3.7.5. Determinación de la regioquímica de los compuestos **39**

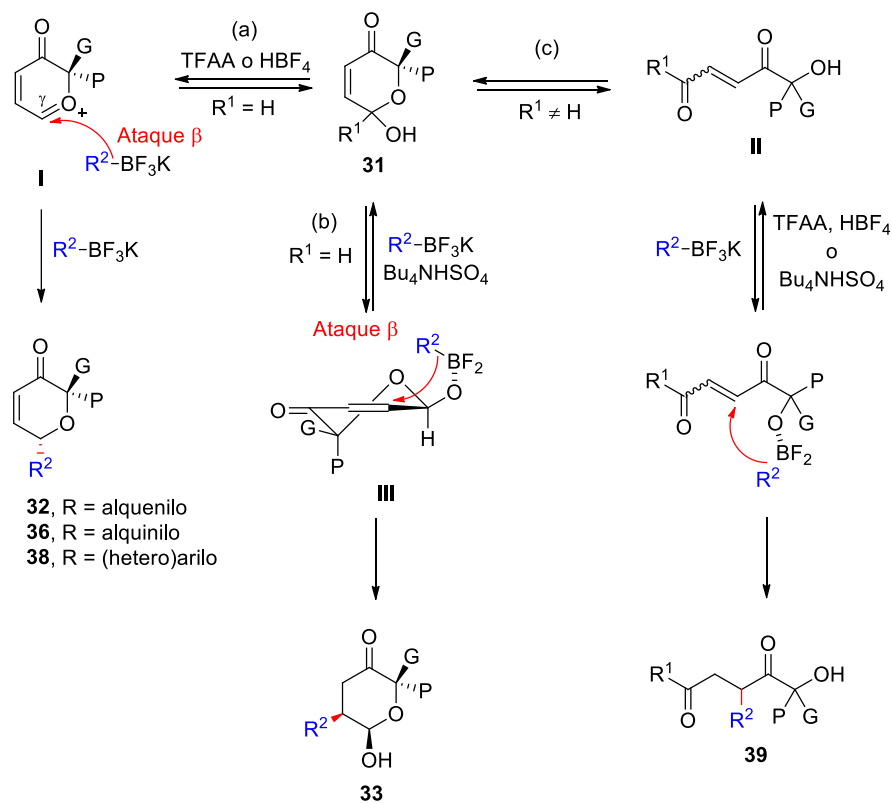
La regioquímica de los compuestos **39** se determinó evaluando la disposición relativa del fragmento carbonado introducido y la cadena de hidroxialquilo en los pirroles **41**. Tal y como se ha mencionado anteriormente, la forma de cadena abierta de los compuestos **31** dispone de dos posicionesceptoras de Michael. Por lo tanto, la adición conjugada por parte del organotrifluoroborato potásico podría tener lugar sobre ambas, originando la formación de dos compuestos 1,4-dicarbonílicos regioisómeros (Esquema 161), que tras reacción de Paal-Knorr, darían lugar a la formación de dos pirroles regioisómeros que diferirían en la disposición relativa entre el fragmento introducido ( $R^2$ ) y la cadena de hidroxialquilo. Los experimentos que se detallan en el epígrafe anterior indicaron que los pirroles **41** presentaban ambos sustituyentes en una disposición contigua. Estos resultados confirmaron que la reacción de adición conjugada que conduce a los compuestos **39** fue regioselectiva, observándose únicamente adición sobre el carbono en posición adyacente al grupo de hidroximetilcarbonilo (posición C-4 del compuesto de cadena cerrada **31**).



**Esquema 161.** Regioselectividad en la reacción de adición conjugada sobre **31**

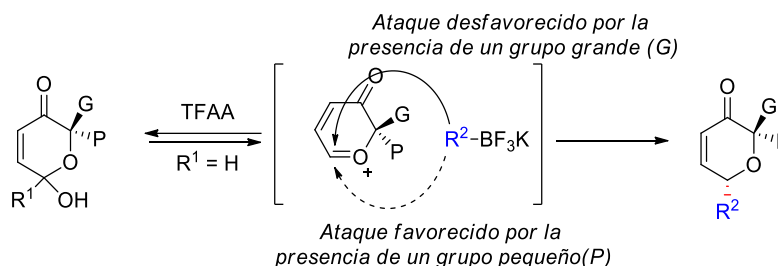
### 3.8. CURSO DE REACCIÓN PROPUESTO PARA LA FORMACIÓN DE LOS COMPUESTOS **32**, **33**, **36**, **38** Y **39**

El posible curso de reacción que conduciría a la formación de los productos **32**, **33**, **36**, **38** y **39** a partir de los compuestos AR **31** se detalla en el Esquema 162.



**Esquema 162.** Curso de reacción propuesto para la formación de **32**, **33**, **36**, **38** y **39**

En presencia de TFAA y  $\text{HBF}_4$ , es esperable la formación del ion oxonio **I** a partir del producto AR.<sup>292</sup> La adición directa del organotrifluoroborato potásico sobre el carbono electrodéficiente en posición  $\gamma$  en **I** conduciría a la formación de las dihidropiranonas **32**, **36** y **38** (Esquema 162a). La estereoquímica relativa observada en los productos finales **32**, **36** y **38** estaría gobernada por la adición *trans* con respecto al sustituyente más voluminoso (G) presente en el sustrato de partida. Este tipo de reacción estaría impedida estéricamente para  $\text{R}^1 \neq \text{H}$ . La formación de los productos **32**, **36** y **38** a través del curso de reacción propuesto es consecuente con los resultados obtenidos, donde la diastereoselectividad encontrada dependió de los sustituyentes G y P y fue disminuyendo a medida que el tamaño de éstos se aproximaba (Tabla 15, entradas 15-16) (Esquema 163).



**Esquema 163.** Adición sobre el intermedio oxocarbénico

Por otro lado, y tal y como se ha mencionado anteriormente en la presente memoria, es conocido el equilibrio de los organotrifluoroboratos potásicos con organodifluoroboranos bajo ciertas condiciones.<sup>88</sup> De este modo, en presencia de condiciones de reacción que no favorecen la formación del ion oxonio **I** ( $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ), se puede producir la coordinación de las especies de boro trivalentes con el grupo OH hemiacetalico presente en **31**, de manera que una reacción de adición conjugada del fragmento carbonado del derivado de boro conduciría a las tetrahidropiranonas **33** (Esquema 162b). Este tipo de adición tendría lugar presumiblemente por la cara  $\beta$  de la conformación reactiva con el grupo más voluminoso (G) en posición pseudoecuatorial.<sup>293</sup>

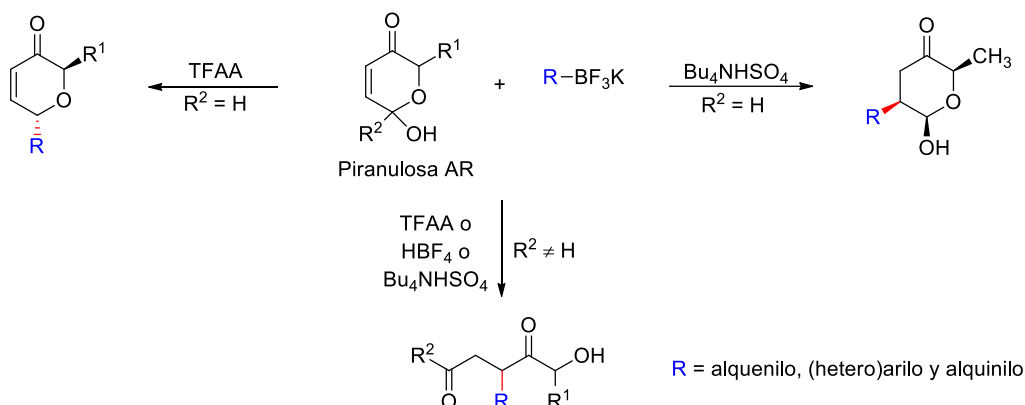
La formación de los compuestos 1,4-dicarbonílicos **39** puede entenderse mediante adición conjugada (nuevamente previa coordinación del átomo de boro con el grupo OH) sobre los intermedios de cadena abierta **II** ( $\text{R}^1 \neq \text{H}$ ), los cuales estarían en equilibrio con los compuestos **31** a través de un proceso de acetalización (Esquema 162c).<sup>237</sup>

<sup>292</sup> Samsal, P. K.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1271-1274.

<sup>293</sup> Ghosh, A. K.; Chen, Z.-H.; Effenberger, K. A.; Jurica, M. S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5697-5709.

## 4. RESUMEN Y CONCLUSIONES

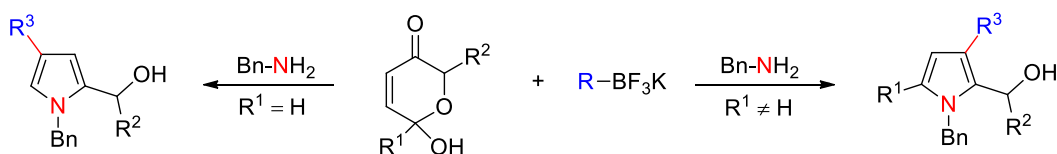
En este capítulo se ha conseguido la funcionalización selectiva de productos AR-O-desprotegidos empleando organotrifluoroboratos potásicos en ausencia de metales de transición. Dependiendo de los activantes utilizados, así como de la sustitución presente en el producto AR, se han podido obtener diferentes productos de reacción.



a) Reacción sobre productos AR no sustituidos en C-6 ( $R^2 = H$ ): Por un lado, mediante el empleo de TFAA como activante se ha conseguido la reacción de sustitución del OH hemiacetalico con alquenil-, (hetero)aril-, y alquíniltrifluoroboratos potásicos. La transformación se produjo de forma diastereoselectiva, obteniéndose el producto *trans* predominante- o exclusivamente. Por otro lado, al usar  $Bu_4NHSO_4$  como activador, tuvo lugar la reacción de adición conjugada sobre el carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado del producto AR. La transformación se produjo de manera diastereoselectiva, obteniéndose predominantemente los productos con disposición relativa de los sustituyentes *cis,cis*.

b) Reacción sobre productos AR con sustituyente carbonado en C-6 ( $R^2 \neq H$ ): En este caso, independientemente del activante empleado (TFAA,  $HBF_4 \cdot OEt_2$  o  $Bu_4NHSO_4$ ) la reacción condujo a la formación de compuestos 1,4-dicarbonílicos en los que la funcionalización por parte del fragmento carbonado del organotrifluoroborato potásico empleado había tenido lugar en la posición C-4 del anillo de piranulosa del producto AR.

Adicionalmente, se ha llevado a cabo un procedimiento *one-pot* que permite la síntesis de pirroles densamente funcionalizados a partir de los productos AR, haciendo uso de las condiciones de reacción optimizadas. Los pirroles obtenidos presentan diferentes patrones de sustitución en función de la sustitución presente en el producto AR de partida.



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

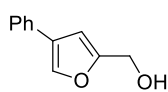
Los materiales y métodos generales se recogen al final de esta memoria. Todos los ácidos borónicos empleados en este capítulo son compuestos comerciales. Los organotrifluoroboratos potásicos cuya síntesis no se indica son compuestos comerciales. Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados en este capítulo se encuentran recogidos en el CD adjunto.

### 5.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

#### Procedimiento general para la síntesis de los alcoholes furfurílicos 30

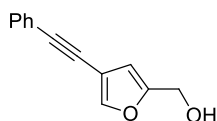
El correspondiente furfural (1.0 equiv.) se disolvió en metanol anhidro (0.6 mL/mmol) y se añadió borohidruro sódico (2.0 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Síntesis de 30i



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (2.2 mmol) de 4-fenil-2-furfural y 163.4 mg (4.4 mmol) de borohidruro sódico en 1.3 mL de metanol se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **30i** (260.6 mg, 94%) como un aceite amarillo.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.35; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.67 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.50 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (174.20): Calculado C, 75.84; H, 5.79. Encontrado: C, 75.88; H, 5.92.

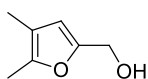
#### Síntesis de 30j



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (1.5 mmol) de 4-(feniletinil)-2-furfural y 114.5 mg (3.0 mmol) de borohidruro sódico en 0.9 mL de metanol se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **30j** (258.7 mg, 87%) como un aceite amarillo.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.52; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.61 (s, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.65 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  57.5 (CH<sub>2</sub>-OH), 80.4 (C≡C), 91.2 (C≡C), 108.5 (C), 110.6 (CH), 123.2 (C), 128.4 (CH), 128.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 145.6 (CH), 154.5 (C) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (198.22): Calculado C, 78.77; H, 5.09. Encontrado: C, 78.81; H, 5.07.



### Síntesis de 30m

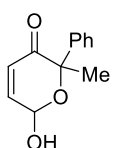


Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (2.4 mmol) de 3,4-dimetil-2-furfural y 181.6 mg (4.8 mmol) de borohidruro sódico en 1.4 mL de metanol se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **30m** (236.2 mg, 78%) como un aceite amarillo.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.60;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (bs, 1H), 1.91 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.05 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.9 ( $\text{CH}_3$ ), 11.5 ( $\text{CH}_3$ ), 57.7 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 111.4 ( $\text{CH}$ ), 114.8 (C), 147.7 (C), 151.1 (C) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$  (126.15): Calculado C, 66.65; H, 7.99. Encontrado: C, 66.54; H, 7.87.

### Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 31. Reacción de Achmatowicz

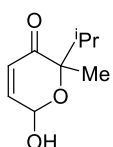
Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA (70-75%), 1.5 equiv.) sobre una disolución del alcohol furfurílico **30** (1 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL/mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 31e



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (1.6 mmol) de **30e** y 567.3 mg (2.4 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%) en 12.8 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **31e** (313.7 mg, 96%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.50; Pf 77-79 °C; Diastereómero mayoritario.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (s, 3H), 3.24 (bs, 1H), 5.42 (s, 1H), 6.20 (d,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 83.6 (O-C- $\text{CH}_3$ ), 88.6 (O-CH-OH), 125.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 (C), 147.4 (CH), 196.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (204.22): Calculado C, 70.57; H, 5.92. Encontrado: C, 70.63; H, 5.85.

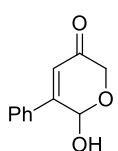
### Síntesis de 31f



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (1.9 mmol) de **30f** y 673.7 mg (2.9 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%) en 15.2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **31f** (291.1 mg, 90%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.48; Diastereómero mayoritario.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83-0.90 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 5.69-5.70 (m, 1H), 6.05 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 (CH), 84.3 (C- $\text{CH}_3$ ), 87.6 (O-CH-OH), 126.9 (CH), 145.3 (CH), 200.0 (C=O) ppm. Diastereómero minoritario  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83-0.90 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 2.21-2.28 (m, 1H), 4.55

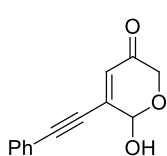
(bs, 1H), 5.67-5.68 (m, 1H), 6.03 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 34.5 ( $\text{CH}$ ), 83.8 ( $\text{C-CH}_3$ ), 87.7 ( $\text{O-CH-OH}$ ), 127.4 ( $\text{CH}$ ), 146.7 ( $\text{CH}$ ), 200.1 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$  (170.21): Calculado C, 63.51; H, 8.29. Encontrado: C, 63.57; H, 8.16.

### Síntesis de 31i



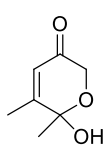
Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (1.7 mmol) de **30i** y 591.0 mg (2.6 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%) en 13.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **31f** (307.2 mg, 95%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.43;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.15 (bs, 1H), 4.20 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.57-5.68 (m, 2H) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (190.20): Calculado C, 69.46; H, 5.30. Encontrado: C, 69.35; H, 5.22.

### Síntesis de 31j



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (1.5 mmol) de **30j** y 531.9 mg (2.3 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%) en 12.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **31j** (224.9 mg, 70%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.59;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.41 (bs, 1H), 4.17 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.51-5.55 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  65.6 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 85.0 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 90.4 ( $\text{O-CH-OH}$ ), 104.1 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 121.5 ( $\text{C}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}$ ), 130.2 ( $\text{CH}$ ), 132.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 141.0 ( $\text{C}$ ), 193.7 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (214.22): Calculado C, 72.89; H, 4.71. Encontrado: C, 72.96; H, 4.75.

### Síntesis de 31m



Siguiendo el procedimiento general, empleando 300 mg (2.4 mmol) de **30m** y 850.9 mg (3.6 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%) en 19.2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **31m** (252.5 mg, 74%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.35;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.61, (s, 3H), 2.03-2.04 (m, 3H), 3.51 (bs, 1H), 4.08 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.90 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 95.4 ( $\text{O-CH-OH}$ ), 124.4 ( $\text{CH}$ ), 161.0 ( $\text{C}$ ), 195.5 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$  (142.15): Calculado C, 59.14; H, 7.09. Encontrado: C, 59.07; H, 6.99.

## 5.2. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 32, 34 Y 39

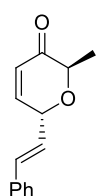
### Procedimiento general para la reacción de los productos AR 31 con organotrifluoroboratos potásicos activada por TFAA. Síntesis de los compuestos 32 y 39

**Procedimiento A.** El compuesto **31** (1.0 equiv.) y el organotrifluoroborato potásico **4, 9** o **11** (1.2 equiv.) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL/mmol) y la disolución resultante se agitó a -15 °C durante 5 minutos. Se adicionó entonces TFAA (1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó dejándose alcanzar t.a. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo de reacción resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Procedimiento general para la reacción de los productos AR 31 con organotrifluoroboratos potásicos activada por HBF<sub>4</sub>. Síntesis de los compuestos 32

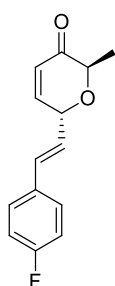
**Procedimiento B.** El compuesto **31** (1.0 equiv.) y el organotrifluoroborato potásico **4, 9** o **11** (1.5 equiv.) se disolvieron en CH<sub>3</sub>CN (10 mL/mmol) y la disolución resultante se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se adicionó entonces HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se adicionó agua y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntaron, secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Síntesis de 32a



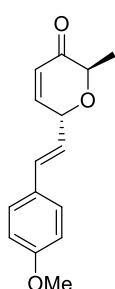
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.1 mg (0.23 mmol) de **31a**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32a** (45.1 mg, 90%) como un aceite incoloro. Siguiendo el procedimiento general B, empleando 30.3 mg (0.23 mmol) de **31a**, 73.8 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.35 mmol) y 48 µL de HBF<sub>4</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.35 mmol) en 2.3 mL de CH<sub>3</sub>CN se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32a** (37.6 mg, 75%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.35; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 4.34 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.1 Hz, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.17-7.39 (m, 5H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15.6 (CH<sub>3</sub>), 71.6 (O-CH), 72.8 (O-CH), 124.0 (CH), 126.3 (CH), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.6 (CH), 135.9 (C), 148.9 (CH), 196.6 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (214.26): Calculado C, 78.48; H, 6.59. Encontrado: C, 78.55; H, 6.58.

### Síntesis de 32b



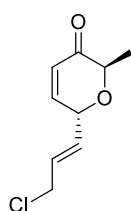
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 29.7 mg (0.23 mmol) de **31a**, 64.1 mg de *trans*-2-(4-fluorofenil)viniltrifluoroborato potásico **4d** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32b** (51.6 mg, 95%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.32;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 4.40 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.06-5.13 (m, 1H), 6.16 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 6.23 (dd,  $J$  = 16.1 Hz,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 6.97-7.09 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 71.5 (O-CH), 72.9, (O-CH), 115.9 ( $J_{\text{C-F}}$  = 21.8 Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.8 ( $J_{\text{C-F}}$  = 2.5 Hz, CH), 126.3 (CH), 128.4 ( $J_{\text{C-F}}$  = 8.2 Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.1 ( $J_{\text{C-F}}$  = 3.2 Hz, C), 133.4 (CH), 148.8 (CH), 162.9 ( $J_{\text{C-F}}$  = 248.3 Hz, C-F), 196.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FO}_2$  (232.25): Calculado C, 72.40; H, 5.64. Encontrado: C, 72.49; H, 5.62.

### Síntesis de 32c



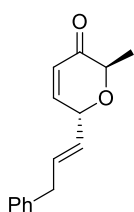
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 29.8 mg (0.23 mmol) de **31a**, 67.2 mg de *trans*-2-(4-metoxifenil)viniltrifluoroborato potásico **4c** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32c** (36.5 mg, 65%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.33;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 6.14-6.20 (m, 2H), 6.60 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.6 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 (O- $\text{CH}_3$ ), 71.8 (O-CH), 72.7 (O-CH), 114.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.6 (CH), 126.2 (CH), 128.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 (C), 134.3 (CH), 149.2 (CH), 160.6 (C-OMe), 197.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (244.29): Calculado C, 73.75; H, 6.60. Encontrado: C, 73.64; H, 6.58.

### Síntesis de 32d



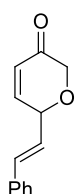
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.1 mg (0.23 mmol) de **31a**, 51.2 mg de *trans*-2-clorometilviniltrifluoroborato potásico **4r** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **32d** (40.2 mg, 92%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.37;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 4.00-4.16 (m, 2H), 4.32 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 5.86-6.01 (m, 2H), 6.12 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 43.8 ( $\text{CH}_2\text{-Cl}$ ), 70.4 (O-CH), 73.0 (O-CH), 126.3 (CH), 129.4 (CH), 130.7 (CH), 148.1 (CH), 196.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2$  (186.64): Calculado C, 57.92; H, 5.94. Encontrado: C, 57.99; H, 5.92.

### Síntesis de 32e



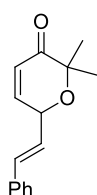
Seguendo el procedimiento general A, empleando 30.1 mg (0.23 mmol) de **31a**, 63.0 mg de *trans*-3-fenil-1-propen-1-iltrifluoroborato potásico **4l** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32e** (49.7 mg, 93%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.39;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.37 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.26 (c,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.82-4.90 (m, 1H), 5.59 (dd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.87 (dt,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 6.00 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.05-7.31 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 71.3 (O-CH), 72.7 (O-CH), 125.9 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.3 (CH), 139.3 (C), 149.4 (CH), 197.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (228.29): Calculado C, 78.92; H, 7.06. Encontrado: C, 78.90; H, 7.07.

### Síntesis de 32f



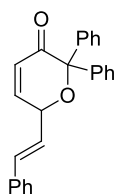
Seguendo el procedimiento general A, empleando 26.2 mg (0.23 mmol) de **31b**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32f** (27.6 mg, 60%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.37;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.19 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.21-6.30 (m, 2H), 6.73 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 10.4$ ,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  70.4 (O- $\text{CH}_2$ ), 73.8 (O-CH), 124.7 (CH), 126.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 128.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.3 (CH), 136.0 (C), 149.9 (CH), 194.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (200.23): Calculado C, 77.98; H, 6.04. Encontrado: C, 77.92; H, 5.96.

### Síntesis de 32g



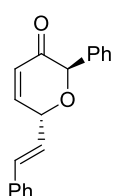
Seguendo el procedimiento general A, empleando 32.7 mg (0.23 mmol) de **31g**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32g** (38.9 mg, 74%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.53;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 5.09 (dd,  $J = 7.0$ ,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 10.3$ ,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 15.9$ ,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 10.3$ ,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 70.5 (O-CH), 78.9 (O-C), 124.8 (CH), 126.6 (CH), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (CH), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 (CH), 136.2 (C), 148.8 (CH), 198.9 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (228.29): Calculado C, 78.92; H, 7.06. Encontrado: C, 78.98; H, 7.12.

### Síntesis de 32h



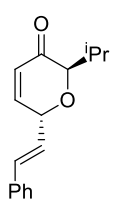
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 61.2 mg (0.23 mmol) de **31h**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32h** (35.7 mg, 44%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.53; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.86-4.90 (m, 1H), 6.29-6.38 (m, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J$  = 10.2,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.22-7.51 (m, 15H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  71.1 (O-CH), 87.0 (O-C), 126.2 (CH), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub> + CH), 127.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH), 127.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.0 (CH), 136.2 (C), 137.1 (C), 141.8 (C), 149.4 (CH), 194.6 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (352.43): Calculado C, 85.20; H, 5.72. Encontrado: C, 85.13; H, 5.83.

### Síntesis de 32i



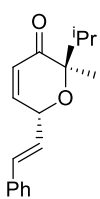
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 43.7 mg (0.23 mmol) de **31c**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32i** (41.3 mg, 65%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.52; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.04-5.06 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 6.28-6.36 (m, 2H), 6.73 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 10H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  71.1 (O-CH), 79.4 (O-CH), 124.6 (CH), 126.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (CH), 127.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub> + CH), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.4 (CH), 134.8 (C), 136.0 (C), 149.5 (CH), 194.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (276.33): Calculado C, 82.58; H, 5.84. Encontrado: C, 82.51; H, 5.86.

### Síntesis de 32j



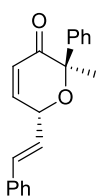
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 35.9 mg (0.23 mmol) de **31d**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32j** (38.5 mg, 69%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.57; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.00 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 4.00 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 6.14 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J$  = 16.2 Hz,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 3.4 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 5H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  17.7 (CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH), 71.5 (O-CH), 81.4 (O-CH), 124.5 (CH), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.2 (CH), 136.0 (C), 148.6 (CH), 196.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (242.31): Calculado C, 79.31; H, 7.49. Encontrado: C, 79.20; H, 7.37.

### Síntesis de 32k



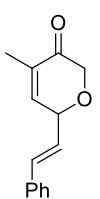
Seguendo el procedimiento general A, empleando 39.1 mg (0.23 mmol) de **31f**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32k** (50.1 mg, 85%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.62; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 5.03-5.06 (m, 1H), 6.00 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.3 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 17.3 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH), 70.1 (O-CH), 83.6 (O-C), 124.7 (CH), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub> + CH), 128.3 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.1 (CH), 136.2 (C), 148.2 (CH), 198.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (256.34): Calculado C, 79.65; H, 7.86. Encontrado: C, 79.74; H, 7.76.

### Síntesis de 32l



Seguendo el procedimiento general A, empleando 47.0 mg (0.23 mmol) de **31f**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32l** (47.4 mg, 71%, *rd* = 72:22) como un aceite incoloro. Isómero mayoritario. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.53; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.66 (s, 3H), 4.80-4.77 (m, 1H), 6.28-6.17 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 10H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  27.5 (CH<sub>3</sub>), 71.0 (O-CH), 83.1 (O-C), 125.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (CH), 136.2 (C), 138.6 (C), 149.4 (CH), 196.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (290.36): Calculado C, 82.73; H, 6.25. Encontrado: C, 82.86; H, 6.18. Isómero minoritario. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.51; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.80 (s, 3H), 5.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.21-6.10 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 10.3 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 8H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.5 (CH<sub>3</sub>), 71.2 (O-CH), 81.9 (O-C), 125.6 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH), 128.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.3 (CH), 136.2 (C), 141.7 (C), 148.9 (CH), 196.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (290.36): Calculado C, 82.73; H, 6.25. Encontrado: C, 82.80; H, 6.17.

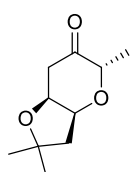
### Síntesis de 32m



Seguendo el procedimiento general A, empleando 29.5 mg (0.23 mmol) de **31o**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **32m** (39.4 mg, 80%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.62; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 3H), 4.17 (dd, *J* = 16.4, *J* = 1.5 Hz, 1H),

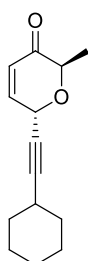
4.36 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.25 (dd,  $J = 16.0$ ,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 16.0$ ,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.28-6.43 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 70.4 ( $\text{O-CH}_2$ ), 74.4 ( $\text{O-CH}$ ), 125.5 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 129.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.7 ( $\text{CH}$ ), 134.0 ( $\text{C}$ ), 136.1 ( $\text{C}$ ), 144.7 ( $\text{CH}$ ), 195.2 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (214.26): Calculado C, 78.48; H, 6.59. Encontrado: C, 78.43; H, 6.67.

### Síntesis de 35



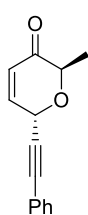
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 29.7 mg (0.23 mmol) de **31a**, 45.4 mg de 2-metil-1-propeniltrifluoroborato potásico **4m** (0.28 mmol) y 38  $\mu\text{L}$  de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **35** (27.9 mg, 66%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.59;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (s, 3H), 1.06 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.92 (dd,  $J = 14.2$ ,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.23 (dd,  $J = 14.2$ ,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 16.0$ ,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 16.4$ ,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.09 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2$ ), 74.2 ( $\text{CH}$ ), 76.4 ( $\text{CH}$ ), 78.6 ( $\text{CH}$ ), 81.4 ( $\text{C}$ ), 212.1 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (184.23): Calculado C, 65.19; H, 8.75. Encontrado: C, 65.12; H, 8.83.

### Síntesis de 36a



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.4 mg (0.23 mmol) de **31a**, 60.1 mg de ciclohexiletiniltrifluoroborato potásico **11h** (0.28 mmol) y 38  $\mu\text{L}$  de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **36a** (37.3 mg, 72%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.39;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18-1.84 (m, 10H), 1.40 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.36-2.47 (m, 1H), 4.56 (c,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.09-5.17 (m, 1H), 6.00 (dd,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $2\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 63.1 ( $\text{O-CH}$ ), 72.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 72.9 ( $\text{O-CH}$ ), 93.2 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 125.1 ( $\text{CH}$ ), 147.4 ( $\text{CH}$ ), 196.7 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (218.29): Calculado C, 77.03; H, 8.31. Encontrado: C, 77.00; H, 8.31.

### Síntesis de 36b

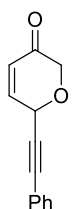


Siguiendo el procedimiento general A, empleando 30.1 mg (0.23 mmol) de **31a**, 58.5 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.28 mmol) y 38  $\mu\text{L}$  de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **36b** (40.2 mg, 81%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.40;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 4.67 (c,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 4.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.11 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$



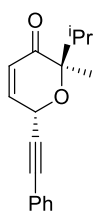
= 10.2 Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.43-7.50 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 63.4 (O-CH), 73.3 (O-CH), 81.8 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 87.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 121.8 (C), 125.8 (CH), 128.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 (CH), 132.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 146.3 (CH), 196.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (212.24): Calculado C, 79.22; H, 5.70. Encontrado: C, 79.29; H, 5.69.

### Síntesis de 36c



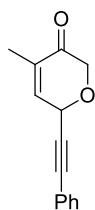
Seguendo el procedimiento general A, empleando 26.2 mg (0.23 mmol) de **32b**, 58.5 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.28 mmol) y 38  $\mu\text{L}$  de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **36c** (18.7 mg, 41%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.45;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.21 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 3.8$ ,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.18 (dd,  $J = 10.3$ ,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 10.3$ ,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.30-7.51 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  63.8 (O-CH), 69.4 (O-CH<sub>2</sub>), 81.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 87.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 121.7 (C), 126.5 (CH), 128.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 (CH), 132.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 147.1 (CH), 193.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$  (198.22): Calculado C, 78.77; H, 5.09. Encontrado: C, 78.71; H, 4.97.

### Síntesis de 36d



Seguendo el procedimiento general A, empleando 39.1 mg (0.23 mmol) de **31f**, 58.5 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.28 mmol) y 38  $\mu\text{L}$  de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **36d** (48.0 mg, 82%,  $rd = 85:15$ ) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.64;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.22 (heptet,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.45 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.05 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 3H), 7.48-7.46 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.6 (CH), 60.6 (O-CH), 84.4 (O-C), 85.0 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 86.4 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 122.1 (C), 125.1 (CH), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 (CH), 132.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 145.7 (CH), 198.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (254.32): Calculado C, 80.28; H, 7.13. Encontrado: C, 80.30; H, 7.24.

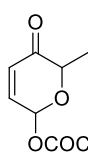
### Síntesis de 36e



Seguendo el procedimiento general A, empleando 29.5 mg (0.23 mmol) de **31o**, 58.5 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.28 mmol) y 38  $\mu\text{L}$  de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **36e** (46.4 mg, 95%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.59;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87 (s, 3H), 4.19 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.34 (dd,  $J = 3.9$ ,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.77-6.80 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 64.4 (O-CH), 69.3

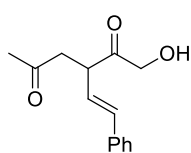
(O-CH<sub>2</sub>), 82.7 (C≡C), 87.3 (C≡C), 121.8 (C), 128.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH), 132.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.5 (C), 141.8 (CH), 194.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub> (212.24): Calculado C, 79.22; H, 5.70. Encontrado: C, 79.11; H, 5.62.

### Síntesis de 37a



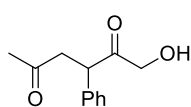
Seguendo el procedimiento general A, empleando 30.3 mg (0.23 mmol) de **31a**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **37a** (41.8 mg, 81%) como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 10.2 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H) ppm.

### Síntesis de 39a



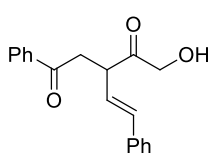
Seguendo el procedimiento general A, empleando 29.5 mg (0.23 mmol) de **31k**, 59.0 mg de *trans*-estiril trifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39a** (42.7 mg, 80%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.53; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17 (s, 3H), 2.74 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.92 (bs, 1H), 3.29 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.75 (td, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.00 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 5H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.8 (CH<sub>3</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH), 67.6 (CH<sub>2</sub>-OH), 124.7 (CH), 126.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.7 (CH), 136.1 (C), 206.3 (C=O), 209.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (232.28): Calculado C, 72.39; H, 6.94. Encontrado: C, 72.33; H, 6.80.

### Síntesis de 39b



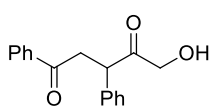
Seguendo el procedimiento general A, empleando 29.5 mg (0.23 mmol) de **31k**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39b** (21.3 mg, 45%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.58; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.17 (s, 3H), 2.74 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.86 (bs, 1H), 3.55 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 7.21-7.18 (m 2H), 7.33-7.28 (m, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 29.8 (CH<sub>3</sub>), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>-OH), 128.1 (CH), 128.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.7 (C), 206.6 (C=O), 208.9 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (206.24): Calculado C, 69.88; H, 6.84. Encontrado: C, 69.99; H, 6.95.

### Síntesis de 39c



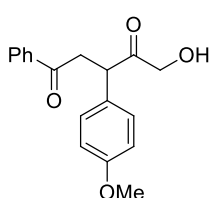
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 43.7 mg (0.23 mmol) de **31l**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39c** (54.8 mg, 82%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.48; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.00 (bs, 1H), 3.31 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.95 (td, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.59 (q, *J* = 19.0 Hz, 2H), 6.12 (dd, *J* = 15.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 5H), 7.47 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  41.3 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH), 67.7 (CH<sub>2</sub>-OH), 125.1 (CH), 126.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH), 128.9 (4CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (CH), 134.7 (CH), 136.1 (C), 136.2 (C), 197.7 (C=O), 209.6 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (294.34): Calculado C, 77.53; H, 6.16. Encontrado: C, 77.67; H, 6.02.

### Síntesis de 39d



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 43.7 mg (0.23 mmol) de **31l**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39d** (50.0 mg, 81%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.44; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.17 (bs, 1H), 3.32 (dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.8 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>-OH), 128.1 (CH), 128.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (CH), 136.1 (C), 136.9 (C), 197.9 (C=O), 209.0 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (268.31): Calculado C, 76.10; H, 6.01. Encontrado: C, 75.93; H, 5.86.

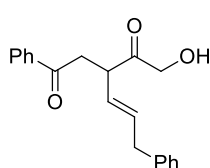
### Síntesis de 39e



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 43.7 mg (0.23 mmol) de **31l**, 60.1 mg de 4-metoxifeniltrifluoroborato potásico **9c** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 70:30), **39e** (52.1 mg, 76%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.55; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.86 (bs, 1H), 3.28 (dd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.07 (dd, *J* = 18.2 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  42.8 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 55.5 (O-CH<sub>3</sub>), 67.3 (CH<sub>2</sub>-OH), 114.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.6 (CH), 136.2 (C),

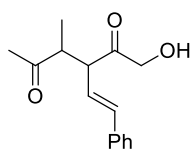
159.5 (C-OMe), 198.0 (C=O), 209.2 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (298.33): Calculado C, 72.47; H, 6.08. Encontrado: C, 72.61; H, 6.20.

### Síntesis de 39f



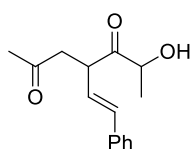
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 43.7 mg (0.23 mmol) de **31l**, 63.0 mg de *trans*-3-fenil-1-propen-1-iltrifluoroborato potásico **4l** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39f** (54.6 mg, 77%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.29; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.98 (bs, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 5.46 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.94-5.84 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.0 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>-OH), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 128.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (CH), 134.9 (CH), 136.2 (C), 139.4 (C), 197.8 (C=O), 209.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (308.37): Calculado C, 77.90; H, 6.54. Encontrado: C, 78.03; H, 6.49.

### Síntesis de 39g



Siguiendo el procedimiento general A, empleando 32.7 mg (0.23 mmol) de **31m**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39g** (45.3 mg, 80%) como una mezcla de diastereómeros. Diastereómero mayoritario. Aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.43; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.86 (bs, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.52 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 6.00 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 5H) ppm. **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (H<sub>3</sub>C-C=O), 48.5 (CH), 54.9 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>-OH), 124.4 (CH), 126.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 136.1 (C), 136.2 (CH), 210.2 (C=O), 211.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (246.30): Calculado C, 73.15; H, 7.37. Encontrado: C, 73.19; H, 7.21.

### Síntesis de 39h



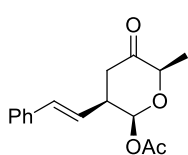
Siguiendo el procedimiento general A, empleando 32.7 mg (0.23 mmol) de **31n**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **39h** (37.4 mg, 66%) como una mezcla de diastereómeros. Diastereómero mayoritario. Aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.50; **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.66 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 18.3 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.40 (bs, 1H), 3.75 (td, *J* = 9.7 Hz,

$J = 4.0$  Hz, 1H), 4.50 (q,  $J = 7.1$ , 1H), 5.98 (dd,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.9 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 45.3 (CH), 45.9 (CH), 71.8 (CH-OH), 125.2 (CH), 126.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (CH), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.7 (CH), 136.1 (C), 206.6 (C=O), 212.3 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (246.30): Calculado C, 73.15; H, 7.37. Encontrado C, 73.22; H, 7.39.

### Procedimiento general para la reacción de los productos AR 31 con organotrifluoroboratos potásicos activada por $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ . Síntesis de los compuestos 34

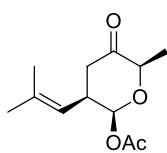
**Procedimiento C.** Una disolución del compuesto **31** (1.0 equiv.), el organotrifluoroborato potásico **4**, **9** o **11** (1.5 equiv.) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.5 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL/mmol) se agitó a t.a. durante 12-24 horas. Una vez que la reacción hubo finalizado (determinado por TLC), se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se añadieron  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.0 equiv.), DMAP (0.05 equiv.) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 equiv.). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Síntesis de 34a



Siguiendo el procedimiento general C, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 72.4 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 22  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.23 mmol), 1.4 mg de DMAP (0.012 mmol) y 65  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.47 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano /  $\text{AcOEt}$  80:20), **34a** (52.6 mg, 82%, *rd* = 90:10) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2): 0.57;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 1H), 4.31 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 42.2 (CH), 73.2 (O-CH-C=O), 94.4 (O-CH-O), 126.5 (CH), 126.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 (CH), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 (CH), 136.4 (C), 169.9 (C=O), 208.9 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (274.31): Calculado C, 70.06; H, 6.61. Encontrado: C, 70.14; H, 6.59.

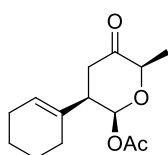
#### Síntesis de 34b



Siguiendo el procedimiento general C, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 55.9 mg de 2-metil-1-propeniltrifluoroborato potásico **4m** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 22  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.23 mmol), 1.4 mg de DMAP (0.012 mmol) y 65  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.47 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano /  $\text{AcOEt}$  80:20), **34b** (33.9 mg, 64%, *rd* = 95:05) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2): 0.54;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.36-

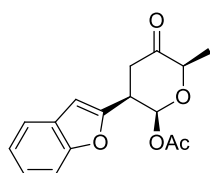
2.57 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 1H), 4.33 (c,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.02 (dt,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}$ ), 73.0 ( $\text{O}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 95.2 ( $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 121.8 ( $\text{CH}$ ), 136.4 ( $\text{CH}$ ), 170.0 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 209.7 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (226.27): Calculado C, 63.70; H, 8.02. Encontrado: C, 63.75; H, 8.03.

### Síntesis de 34c



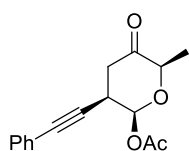
Seguendo el procedimiento general C, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 66.0 mg de 1-ciclohexen-1-iltrifluoroborato potásico **4q** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 22  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.23 mmol), 1.4 mg de DMAP (0.012 mmol) y 65  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.47 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano /  $\text{AcOEt}$  80:20), **34c** (30.8 mg, 53%,  $rd = 89:11$ ) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2): 0.58;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.51-1.65 (m, 4H), 1.90-2.05 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.41-2.70 (m, 3H), 4.28 (c,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.12 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}$ ), 72.6 ( $\text{O}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 94.0 ( $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 125.5 ( $\text{CH}$ ), 134.4 ( $\text{C}$ ), 170.1 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 210.9 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (252.31): Calculado C, 66.65; H, 7.99. Encontrado: C, 66.59; H, 8.01.

### Síntesis de 34d



Seguendo el procedimiento general C, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 78.7 mg de benzofuran-2-iltrifluoroborato potásico **4f** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 22  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.23 mmol), 1.4 mg de DMAP (0.012 mmol) y 65  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.47 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano /  $\text{AcOEt}$  80:20), **34d** (53.3 mg, 79%,  $rd = 92:08$ ) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/ $\text{AcOEt}$  8/2): 0.51;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 4.43 (c,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.47-6.58 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O}$ ), 38.0 ( $\text{CH}$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 ( $\text{O}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 92.5 ( $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 104.2 ( $\text{CH}$ ), 111.3 ( $\text{CH}$ ), 121.1 ( $\text{CH}$ ), 123.1 ( $\text{CH}$ ), 124.5 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $\text{C}$ ), 154.7 ( $\text{C}$ ), 155.0 ( $\text{C}$ ), 169.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 207.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (288.30): Calculado C, 66.66; H, 5.59. Encontrado: C, 66.58; H, 5.60.

### Síntesis de 34e



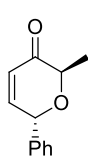
Seguendo el procedimiento general C, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 73.1 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 22  $\mu\text{L}$  de  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.23 mmol), 1.4 mg de

DMAP (0.012 mmol) y 65  $\mu\text{L}$  de  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.47 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **34e** (47.4 mg, 75%, *rd* = 98:02) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.60;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.78 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 4.36 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.36 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.23-7.46 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{H}_3\text{C-C=O}$ ), 32.8 ( $\text{CH}$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 73.3 ( $\text{O-CH-C=O}$ ), 85.1 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 85.5 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 93.0 ( $\text{O-CH-O}$ ), 122.4 ( $\text{C}$ ), 128.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}$ ), 131.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 169.6 ( $\text{C=O}$ ), 206.9 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (272.30): Calculado C, 70.57; H, 5.92. Encontrado: C, 70.50; H, 5.93.

### Procedimiento general para la reacción de los productos AR 31 con ariltrifluoroboratos potásicos activada por TFAA. Síntesis de los compuestos 38

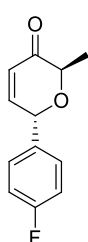
**Procedimiento D.** El compuesto **31** (1.0 equiv.) y el ariltrifluoroborato potásico **9** (1.2 equiv.) se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL/mmol) y la disolución resultante se agitó a  $-15^\circ\text{C}$  durante 5 minutos. Se adicionó entonces TFAA (1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó dejándose alcanzar t.a. durante 2 horas. Se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó TFAA adicional (1.2 equiv.) y se agitó a t.a. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

#### Síntesis de 38a



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu\text{L}$  de TFAA (38  $\mu\text{L}$  + 38  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38a** (37.4 mg, 85%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.38;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 4.26 (c,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 5.48-5.54 (m, 1H), 6.23 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 72.8 ( $\text{O-CH}$ ), 73.3 ( $\text{O-CH}$ ), 126.2 ( $\text{CH}$ ), 128.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{CH}$ ), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 136.9 ( $\text{C}$ ), 149.3 ( $\text{CH}$ ), 197.0 ( $\text{C=O}$ ) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (188.22): Calculado C, 76.57; H, 6.43. Encontrado: C, 76.62; H, 6.42.

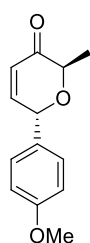
#### Síntesis de 38b



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 29.9 mg (0.23 mmol) de **31a**, 56.8 mg de 4-fluorofeniltrifluoroborato potásico **9f** (0.28 mmol) y 76  $\mu\text{L}$  de TFAA (38  $\mu\text{L}$  + 38  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38b** (44.9 mg, 93%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.34;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 4.23 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.46-5.50 (m, 1H), 6.23 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.04-7.17 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.4 ( $\text{CH}_3$ ), 72.0 ( $\text{O-CH}$ ), 73.3 ( $\text{O-CH}$ ), 115.9 ( $J_{\text{C-F}}$  = 21.5 Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.3 ( $\text{CH}$ ), 130.0 ( $J_{\text{C-F}}$  = 8.2 Hz,  $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.9

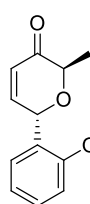
( $J_{C-F}$  = 3.1 Hz, C), 148.9 (CH), 163.0 ( $J_{C-F}$  = 248.0 Hz, C-F), 196.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{12}H_{11}FO_2$  (206.21): Calculado C, 69.89; H, 5.38. Encontrado: C, 69.86; H, 5.37.

### Síntesis de 38c



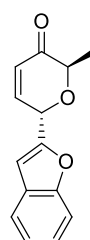
Seguendo el procedimiento general D, empleando 29.9 mg (0.23 mmol) de **31a**, 60.1 mg de 4-metoxifeniltrifluoroborato potásico **9c** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **38c** (35.6 mg, 71%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.36;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.37 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J$  = 10.4,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd,  $J$  = 10.4,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H) ppm.  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.5 ( $CH_3$ ), 55.5 (O- $CH_3$ ), 72.5 (O-CH), 72.9 (O-CH), 114.3 ( $2CH_{Ar}$ ), 126.1 (CH), 128.8 (C), 129.6 ( $2CH_{Ar}$ ), 149.5 (CH), 160.1 (C-OMe), 197.1 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{13}H_{14}O_3$  (218.25): Calculado C, 71.54; H, 6.47. Encontrado: C, 71.66; H, 6.54.

### Síntesis de 38d



Seguendo el procedimiento general D, empleando 29.9 mg (0.23 mmol) de **31a**, 60.1 mg de 2-metoxifeniltrifluoroborato potásico **9g** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **38d** (28.1 mg, 55%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.36;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.43 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.38 (c,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.88-5.94 (m, 1H), 6.17 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H) ppm.  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.4 ( $CH_3$ ), 55.8 (O- $CH_3$ ), 66.8 (O-CH), 74.1 (O-CH), 111.1 (CH), 120.7 (CH), 125.2 (C), 125.5 (CH), 128.3 (CH), 130.0 (CH), 150.2 (CH), 157.1 (C-OMe), 197.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{13}H_{14}O_3$  (218.25): Calculado C, 71.54; H, 6.47. Encontrado: C, 71.61; H, 6.45.

### Síntesis de 38e

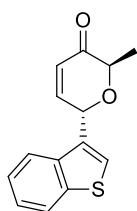


Seguendo el procedimiento general D, empleando 29.9 mg (0.23 mmol) de **31a**, 62.7 mg de 2-benzofuraniltrifluoroborato potásico **4f** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **38e** (33.6 mg, 64%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.51;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.40 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 4.37 (c,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.17-7.37 (m, 3H), 7.50-7.59 (m, 2H) ppm.  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.5 ( $CH_3$ ), 68.0 (O-CH), 73.2 (O-CH), 107.3 (CH), 111.7 (CH), 121.6 (CH), 123.2 (C), 123.3 (CH), 125.4 (CH), 127.6 (CH), 145.4 (CH), 151.4 (C), 155.6 (C), 196.4 (C=O) ppm.



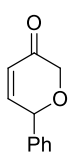
**Análisis elemental** de  $C_{14}H_{12}O_3$  (228.34): Calculado C, 73.67; H, 5.30. Encontrado: C, 73.59; H, 5.24.

### Síntesis de 38f



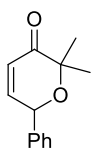
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 29.9 mg (0.23 mmol) de **31a**, 62.7 mg de 2-benzofuraniltrifluoroborato potásico **4ñ** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **38f** (50.8 mg, 77%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 7/3): 0.44;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 4.15 (c,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.85-5.86 (m, 1H), 6.31 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.26-7.48 (m, 4H), 7.90 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H) ppm.  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  15.4 ( $CH_3$ ), 68.5 (O-CH), 72.8 (O-CH), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 124.7 (CH), 125.1 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 131.1 (C), 138.1 (C), 140.8 (C), 148.3 (CH), 197.1 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{14}H_{12}O_2S$  (244.31): Calculado C, 68.83; H, 4.95. Encontrado: C, 68.81; H, 5.03.

### Síntesis de 38g



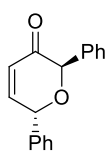
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 26.2 mg (0.23 mmol) de **31b**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38g** (23.6 mg, 59%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.38;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.23 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 4.33 (d,  $J$  = 16.3 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 6.28 (dd,  $J$  = 10.4,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J$  = 10.4,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H) ppm.  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  71.1 (O-CH<sub>2</sub>), 75.9 (O-CH), 127.1 (CH), 127.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH), 129.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 137.9 (C), 150.7 (CH), 194.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{11}H_{10}O_2$  (174.20): Calculado C, 75.84; H, 5.79. Encontrado: C, 75.77; H, 5.88.

### Síntesis de 38h



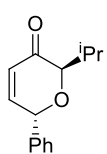
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 32.7 mg (0.23 mmol) de **31g**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $CH_2Cl_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38h** (25.1 mg, 54%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.56;  $^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 5.44-5.46 (m, 1H), 6.07 (dd,  $J$  = 10.2,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J$  = 10.2,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H) ppm.  $^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  21.7 ( $CH_3$ ), 24.6 ( $CH_3$ ), 72.1 (O-CH), 79.2 (O-C), 124.4 (CH), 127.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH), 129.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 139.3 (C), 149.9 (CH), 198.9 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $C_{13}H_{14}O_2$  (202.25): Calculado C, 77.20; H, 6.98. Encontrado: C, 77.15; H, 6.90.

### Síntesis de 38i



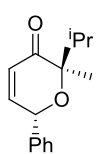
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 43.7 mg (0.23 mmol) de **31c**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu\text{L}$  de TFAA (38  $\mu\text{L}$  + 38  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38i** (32.8 mg, 57%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.56;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.31 (s, 1H), 5.35 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 10H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  72.3 (O-CH), 79.9 (O-CH), 126.8 (CH), 127.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH), 128.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (CH), 129.1 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.4 (C), 137.8 (C), 150.3 (CH), 194.5 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (250.29): Calculado C, 81.58; H, 5.64. Encontrado: C, 81.55; H, 5.71.

### Síntesis de 38j



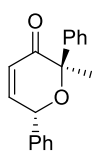
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 35.9 mg (0.23 mmol) de **31d**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu\text{L}$  de TFAA (38  $\mu\text{L}$  + 38  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38j** (30.8 mg, 62%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.60;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.03 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 3.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 6.20 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.40-7.39 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  18.2 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH), 72.6 (O-CH), 82.1 (O-CH), 126.7 (CH), 128.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH), 128.9 (2CH<sub>Ar</sub>), 137.6 (C), 149.0 (CH), 196.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (216.28): Calculado C, 77.75; H, 7.46. Encontrado: C, 77.73; H, 7.58.

### Síntesis de 38k



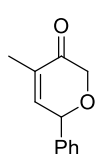
Siguiendo el procedimiento general D, empleando 39.1 mg (0.23 mmol) de **31f**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu\text{L}$  de TFAA (38  $\mu\text{L}$  + 38  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38k** (30.7 mg, 58%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.63;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 5.40-5.42 (m, 1H), 6.04 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.0 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>), 29.2 (CH), 71.6 (O-CH), 84.0 (O-C), 124.3 (CH), 127.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (CH), 129.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 139.5 (C), 149.2 (CH), 198.7 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (230.30): Calculado C, 78.23; H, 7.88. Encontrado: C, 78.15; H, 7.93.

### Síntesis de **38l**



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 47.0 mg (0.23 mmol) de **31e**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38l** (35.3 mg, 56%,  $rd = 75:25$ ) como un aceite incoloro. Isómero mayoritario.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.59;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (s, 3H), 5.14-5.13 (m, 1H), 6.22 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 10H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.6 ( $\text{CH}_3$ ), 72.9 (O-CH), 83.4 (O-C), 125.8 (CH), 125.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 (CH), 128.7 (CH), 128.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.6 (C), 139.1 (C), 150.3 (CH), 196.4 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (264.32): Calculado C, 81.79; H, 6.10. Encontrado: C, 81.64; H, 6.02. Isómero minoritario.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.52;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87 (s, 3H), 5.65 (s, 1H), 6.20 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.49-7.29 (m, 8H), 7.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 72.2 (O-CH), 82.2 (O-C), 125.4 (CH), 126.7 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 (CH), 128.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 (CH), 129.1 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.3 (C), 141.3 (C), 149.9 (CH), 196.8 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (264.32): Calculado C, 81.79; H, 6.10. Encontrado: C, 81.85; H, 6.00.

### Síntesis de **38m**



Siguiendo el procedimiento general D, empleando 29.5 mg (0.23 mmol) de **31o**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 76  $\mu$ L de TFAA (38  $\mu$ L + 38  $\mu$ L, 0.56 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **38m** (20.3 mg, 47%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.49;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.85-1.91 (m, 3H), 4.22 (dt,  $J = 16.3$ ,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.37-5.40 (m, 1H), 6.83-6.85 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 71.1 (O-CH<sub>2</sub>), 76.5 (O-CH), 127.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 (CH), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 (C), 138.7 (C), 145.6 (CH), 195.3 (C=O) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$  (188.22): Calculado C, 76.57; H, 6.43. Encontrado: C, 76.63; H, 6.49.

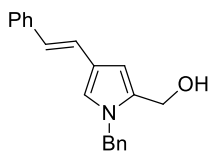
## 5.3. SÍNTESIS DE LOS PIRROLES 40 Y 41

### Procedimiento general para la síntesis *one-pot* de los pirroles **40**

Una disolución del compuesto **31** (1.0 equiv.), el organotrifluoroborato potásico **4**, **9** o **11** (1.5 equiv.) y  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.5 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL/mmol) se agitó a t.a. durante 12-24 horas. Una vez que la reacción hubo finalizado (determinado por TLC), se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno (5 mL/mmol). Se añadieron bencilamina (1.0 equiv.) y ácido *p*-toluensulfónico (0.1 equiv.)

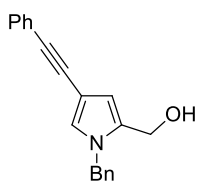
y se agitó a t.a. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 40a



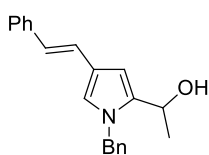
Seguendo el procedimiento general, se emplearon 26.2 mg (0.23 mmol) de **31a**, 72.4 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.33 mmol) y 39.7 mg de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0.12 mmol) en 4.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente, empleando 25 µL de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **40a** (49.9 mg, 75%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.45; <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 2.81 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.36 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 50.9 (N-CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH<sub>2</sub>-OH), 106.5 (CH), 122.6 (C), 123.4 (CH), 123.7 (CH), 124.1 (CH), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.0 (CH), 127.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.1 (CH), 129.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 135.2 (C), 139.6 (C), 139.8 (C) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO (289.37): Calculado C, 83.01; H, 6.62. Encontrado: C, 82.90; H, 6.74.

### Síntesis de 40b



Seguendo el procedimiento general, se emplearon 26.2 mg (0.23 mmol) de **31a**, 73.1 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.33 mmol) y 39.7 mg de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0.12 mmol) en 4.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente, empleando 25 µL de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **40b** (42.3 mg, 64%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.45; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 4.08 (bs, 1H), 4.47-4.48 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.29-7.45 (m, 8H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 51.0 (N-CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>-OH), 86.5 (C≡C), 87.9 (C≡C), 103.6 (C), 112.2 (CH), 125.4 (C), 127.5 (CH), 127.8 (2CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.2 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 134.4 (C), 139.2 (C) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO (287.36): Calculado C, 83.59; H, 5.96. Encontrado: C, 83.76; H, 6.08.

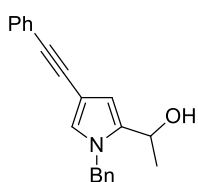
### Síntesis de 40c



Seguendo el procedimiento general, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 72.4 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.33 mmol) y 39.7 mg de Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (0.12 mmol) en 4.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente, empleando 25 µL de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **40c** (56.4 mg, 81%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.46; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,

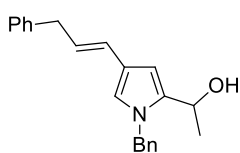
acetona- $d^6$ )  $\delta$  1.48 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 3.91 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 4.70 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 5.36 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.22-7.37 (m, 6H), 7.42-7.47 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 50.9 (N- $\text{CH}_2$ ), 62.2 (CH-OH), 103.6 (CH), 122.3 (C), 123.2 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 126.3 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.9 (CH), 127.7 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (CH), 129.3 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.0 (C), 139.3 (C), 140.0 (C) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$  (303.40): Calculado C, 83.13; H, 6.98. Encontrado: C, 83.09; H, 6.99.

### Síntesis de 40d



Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 30.0 mg (0.23 mmol) de **31a**, 73.1 mg de feniletiniltrifluoroborato potásico **11f** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 25  $\mu\text{L}$  de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de  $p$ -TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **40d** (56.1 mg, 81%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.44;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  1.43 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 4.04 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 4.73 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.25 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.25-7.46 (m, 8H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 51.1 (N- $\text{CH}_2$ ), 62.0 (CH-OH), 86.6 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 87.9 ( $\text{C}\equiv\text{C}$ ), 103.4 (C), 109.6 (CH), 125.4 (C), 127.2 (CH), 127.7 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 129.3 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.7 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.2 (C), 139.4 (C) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}$  (301.38): Calculado C, 83.69; H, 6.35. Encontrado: C, 83.60; H, 6.34.

### Síntesis de 40e

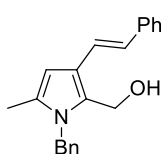


Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 29.5 mg (0.23 mmol) de **31a**, 77.3 mg de *trans*-3-fenil-1-propen-1-iltrifluoroborato potásico **4l** (0.33 mmol) y 39.7 mg de  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (0.12 mmol) en 4.6 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 25  $\mu\text{L}$  de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de  $p$ -TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **40e** (56.9 mg, 78%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.45;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  1.43 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 3.44 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 5.14 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 5.32 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 5.94 (dt,  $J$  = 15.5 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.21 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.06-7.38 (m, 10H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.8 (N- $\text{CH}_2$ ), 62.3 (CH-OH), 103.6 (CH), 121.8 (CH), 122.2 (C), 124.3 (CH), 125.6 (CH), 126.7 (CH), 127.7 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 (CH), 129.2 (2 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 (4 $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 (C), 140.2 (C), 142.3 (C) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$  (317.42): Calculado C, 83.24; H, 7.30. Encontrado: C, 83.31; H, 7.28.

## Procedimiento general para la síntesis *one-pot* de los pirroles 41

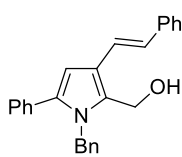
El compuesto **31** (1.0 equiv.) y el organotrifluoroborato potásico **4**, **9** o **11** (1.2 equiv.) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL/mmol) y la disolución resultante se agitó a -15 °C durante 5 minutos. Se adicionó entonces TFAA (1.2-2.4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó dejándose alcanzar t.a. Una vez que la reacción hubo finalizado (determinado por TLC), el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno (5 mL/mmol). Se añadieron bencilamina (1.0 equiv.) y ácido *p*-toluensulfónico (0.1 equiv.) y se agitó a t.a. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

### Síntesis de 41a



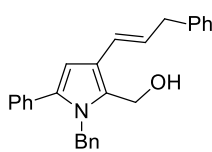
Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 29.7 mg (0.23 mmol) de **31k**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente, empleando 25 µL de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **41a** (34.9 mg, 50%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 6/4): 0.56; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 2.11 (s, 3H), 3.92 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.61-4.62 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.13-7.34 (m, 8H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 12.3 (CH<sub>3</sub>), 47.4 (N-CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>-OH), 104.0 (CH), 120.9 (C), 122.5 (CH), 124.2 (CH), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 129.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (C), 132.2 (C), 139.8 (C), 139.9 (C) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO (303.40): Calculado C, 83.13; H, 6.98. Encontrado: C, 83.29; H, 6.90.

### Síntesis de 41b



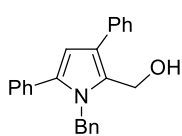
Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 43.4 mg (0.23 mmol) de **31l**, 59.0 mg de *trans*-estiriltrifluoroborato potásico **4a** (0.28 mmol) y 38 µL de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente, empleando 25 µL de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **41b** (60.5 mg, 72%) como un aceite incoloro. *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 8/2): 0.30; <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 4.07 (bs, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.96-6.98 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 12H), 7.53-7.55 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona-*d*<sup>6</sup>) δ 48.2 (N-CH<sub>2</sub>), 53.8 (CH<sub>2</sub>-OH), 106.1 (CH), 122.0 (CH), 122.2 (C), 125.4 (CH), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 129.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 133.7 (C), 134.0 (C), 137.1 (C), 139.6 (C), 140.3 (C) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO (365.47): Calculado C, 85.45; H, 6.34. Encontrado: C, 85.35; H, 6.48.

### Síntesis de 41c



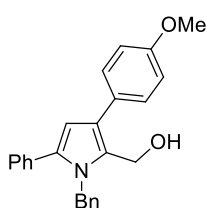
Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 43.4 mg (0.23 mmol) de **31l**, 63.0 mg de *trans*-3-fenil-1-propen-1-iltrifluoroborato potásico **4l** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 25  $\mu$ L de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **41c** (67.2 mg, 77%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.59;  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  3.52 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.93 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.11 (dt,  $J = 15.6$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.56 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 11H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (N- $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 106.3 (CH), 122.1 (C), 124.0 (CH), 125.9 (CH), 126.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.7 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 129.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.1 (C), 134.2 (C), 136.6 (C), 140.5 (C), 142.1 (C) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}$  (379.49): Calculado C, 85.45; H, 6.64. Encontrado: C, 85.31; H, 6.75.

### Síntesis de 41d



Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 43.4 mg (0.23 mmol) de **31l**, 51.7 mg de feniltrifluoroborato potásico **9a** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 25  $\mu$ L de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 90:10), **41d** (54.6 mg, 70%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 8/2): 0.37;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  4.07 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.53-4.55 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.22-7.42 (m, 11H), 7.58-7.62 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  48.3 (N- $\text{CH}_2$ ), 54.7 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 109.4 (CH), 125.8 (C), 126.4 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.5 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.0 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.8 (C), 134.2 (C), 136.1 (C), 137.5 (C), 140.4 (C) ppm. **Análisis elemental** de  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}$  (339.43): Calculado C, 84.92; H, 6.24. Encontrado: C, 85.11; H, 6.15.

### Síntesis de 41e



Siguiendo el procedimiento general, se emplearon 43.4 mg (0.23 mmol) de **31l**, 60.1 mg de 4-metoxifeniltrifluoroborato potásico **9c** (0.28 mmol) y 38  $\mu$ L de TFAA (0.28 mmol) en 1.4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Seguidamente, empleando 25  $\mu$ L de bencilamina (0.23 mmol) y 4.4 mg de *p*-TsOH (0.023 mmol) se obtuvo, tras purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano / AcOEt 80:20), **41e** (68.8 mg, 81%) como un aceite incoloro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 6/4): 0.49;  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  3.81 (s, 3H), 4.06 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 4H), 7.22-7.37 (m, 8H), 7.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz, acetona- $d^6$ )  $\delta$  48.3 (N- $\text{CH}_2$ ), 54.9 ( $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 55.5 (O- $\text{CH}_3$ ), 109.3

(CH), 114.7 (2CH<sub>Ar</sub>), 125.6 (C), 126.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 129.3 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (2CH<sub>Ar</sub>), 129.9 (C), 130.0 (2CH<sub>Ar</sub>), 130.4 (C), 134.3 (C), 139.5 (C), 140.5 (C), 159.1 (C-OMe) ppm. **Análisis elemental** de C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (369.46): Calculado C, 81.27; H, 6.27. Encontrado: C, 81.22; H, 6.38.



## CONCLUSIONS

- Six different compounds (binaphthol, tartaric acid, trifluoroacetic anhydride, boron trifluoride, fluoroboric acid and tetrabutylammonium hydrogensulfate) have been evaluated as promoters of the regio- and stereocontrolled formation of C-C bonds using boronic acids and potassium organotrifluoroborates. This study has been developed around three new reactions under transition-metal-free conditions.
- We have developed the ring-opening of D-A cyclopropanes using alkenylboronic acids and potassium alkenyl-, alkynyl- and allyltrifluoroborates under metal-free conditions. Under optimum conditions, the reaction using boronic acids is promoted by trifluoroacetic anhydride as well as the employment of potassium organotrifluoroborates is activated by boron trifluoride. This transformation was completely stereoselective, giving rise to the formation of a single diastereomer with inversion of configuration at the reacting centre of the starting cyclopropane. The methodology can be applied to the synthesis of functionalized lactones.
- The stereocomplementary cross-coupling of *syn* diols with alkenyl-, (het)aryl-, and allylboronic acids or potassium organotrifluoroborates has been disclosed. By using boronic acids in the presence of trifluoroacetic anhydride, the reaction took place with retention of configuration, whereas the use of potassium organotrifluoroborates and tetrafluoroboric acid or tetrabutylammonium hydrogensulfate favored the formation of the reaction products with inversion of configuration at the benzylic carbon. Given that the starting *syn* diols could easily be obtained in either optically pure form by the Sharpless dihydroxylation of alkenes, it is possible to access to all four diastereomers of the coupling products in a stereocomplementary approach. The methodology can also be applied to obtain  $\beta,\beta$ -diarylalanine derivatives.
- The repertoire of synthetic transformations of the products of the Achmatowicz rearrangement has been expanded by exploring their reactivity with potassium alkenyl-, alkynyl- and (het)arylorganotrifluoroborates in the absence of transition metals. Depending on the promoter used and the substitution pattern of the starting material, three different compounds have been obtained. When the  $\gamma$ -carbon was substituted, the reaction led to 1,4-dicarbonyl compounds independently of the promoter used. These compounds showed the particular feature of functionalization in  $\alpha$ -position to the carbonyl group of a hydroxymethylcarbonyl group. When the  $\gamma$ -carbon was unsubstituted, the reaction could be controlled to obtain selectively dihydropyranones (trifluoroacetic anhydride promotion, 2,6-*trans*) or tetrahydropyranones (tetrabutylammonium hydrogensulfate promotion, 2,3-*cis*-2,6-*cis*). The method has also been adapted for the one-pot synthesis of functionalized pyrroles.



## PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Las reacciones sensibles al aire se realizaron bajo atmósfera de argón. Los reactivos líquidos se transfirieron utilizando jeringas, a través de un séptum ajustado al matraz. Todas las mezclas se dejaron reaccionar con agitación constante. Las reacciones se llevaron a cabo a temperaturas comprendidas entre -78 y 120°C. Las bajas temperaturas se alcanzaron empleando nieve carbónica. Las reacciones a 0°C se llevaron a cabo utilizando un baño de mezcla agua-hielo. En las reacciones llevadas a cabo bajo calefacción se empleó un baño de silicona y una placa calefactora. En todos los casos, la temperatura del baño se controló mediante inmersión del termómetro adecuado. Cuando no se hace mención a la temperatura, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Los disolventes empleados se purificaron por destilación: THF, tolueno y Et<sub>2</sub>O sobre Na y benzofenona mientras que CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y DMF se destilaron sobre CaH<sub>2</sub>.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (E. Merck 230-400 mesh) y como eluyente el indicado en cada caso. La detección de los productos de reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (Kiesegel 60F-254), utilizando espectroscopía UV (254 nm) e inmersión en disolución ácida de vainillina o disolución básica de KMnO<sub>4</sub>.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H RMN) y carbono (<sup>13</sup>C RMN) se realizaron en aparatos Brüker AM-300 MHz y Bruker AV-500 MHz utilizando CDCl<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, ó (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO como disolvente y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se han expresado en partes por millón (ppm). En los espectros de <sup>1</sup>H RMN se han empleado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete; m, multiplete.

Los espectros de IR se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781 en disolución empleando en todos los casos CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ó CHCl<sub>3</sub> como disolvente.

Los puntos de fusión se midieron en un tubo capilar, utilizando un aparato Gallenkamp y están sin corregir.

Los análisis elementales se realizaron en el servicio de microanálisis de la Universidad Complutense de Madrid.